

[Home](#) | [Search](#) | [Order](#) | [Shopping Cart](#) | [Login](#) | [Site Map](#) | [Help](#)



JP4334357A2: ACYL DERIVATIVE HAVING ENZYME-INHIBITING ACTION

[View Images \(1 pages\)](#) | [View INPADOC only](#)

Country: **JP Japan**

Kind:

Inventor(s): **HOSODA AKIHIKO
TANABE NAOKO
NAKAYAMA TAKAHIDE
SEKINE YASUO
SHIBATA MASAHIRO
INABA JIRO
TAKASAKI KAZUHIKO**

Applicant(s): **FUJIREBIO INC**
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

Issued/Filed Dates: **Nov. 20, 1992 / May 2, 1991**

Application Number: **JP1991000128256**

IPC Class: **C07C 233/57; A61K 31/445; A61K 31/495; A61K 31/55; C07C 49/35;
C07C 69/74; C07C 69/757; C07C 271/38; C07C 317/24; C07C 317/44;
C07D 205/04; C07D 207/16; C07D 207/48; C07D 211/60; C07D 211/62;
C07D 211/96; C07D 223/06; C07D 225/02; C07D 243/04; C07D 401/06;
C07D 413/06; C07D 417/06; A61K 31/16; A61K 31/165; A61K 31/185;
A61K 31/19; A61K 31/195; A61K 31/215; A61K 31/22; A61K 31/235;
A61K 31/255; A61K 31/395; A61K 31/40;**

Abstract: **Purpose:** To provide a novel compound having a prolyl endopeptidase activity- inhibiting action and useful as an anti-dement agent, especially an anti-amnestic agent.
Constitution: A compound of formula I [X is COR1, CO2R2, SO2R3, etc., (R1-R3 are H, 1-15C hydrocarbon, etc.); Y, Z are methine, N; A is single bond, methylene, 2-3C polymethylene; B is methylene, 2-3C polymethylene; W is amino acid residue, -D-CO-(D is 1-4C alkylene, etc.); n is 0,1; C is -OR9, -N(R10)(R11) (R9 is 1-10C hydrocarbon; R10, R11 can be combined with each other into a substitutable cyclic ring group)], e.g. N-(D,L-1-benzoyloxycarbonylpiperidine-2- carbonyl)(L)-methionine ethyl ester. The compound of formula I is produced by reacting a compound of formula II with a compound of formula: E2-(W)n-C(E2 is the same as E1) in the presence of a condensing agent (e.g. carbonyldiimidazole) in a solvent such as THF at -20 to 30°C.
COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

Family: [Show known family members](#)

Other Abstract Info: **DERABS C93-005522 DERC93-005522**


BEST AVAILABLE COPY

Foreign References: (No patents reference this one)




Nominate this
invention
for the Gallery...


Alternative
Searches


 Patent Number

 Boolean Text

 Advanced Text

Browse

 U.S. Class
by title

 U.S. Class
by number

TDB
IBM Technical
Disclosure Bulletin

[Privacy](#) | [Legal](#) | [Gallery](#) | [IP Pages](#) | [Advertising](#) | [FAQ](#) | [Contact Us](#)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-334357

(43) 公開日 平成4年(1992)11月20日

(51) Int. Cl.	識別記号	庁内整理番号	F 1	技術表示箇所
C 0 7 C 233/57		7106-4H		
A 6 1 K 31/415	A A M	7252-4C		
31/495		7252-4C		
31/55		7252-4C		
C 0 7 C 49/35		7330-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 8 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-128256

(22) 出願日 平成3年(1991)5月2日

(71) 出願人 000237204

富士レビオ株式会社

東京都新宿区西新宿2丁目7番1号

(72) 発明者 細田 昭彦

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内

(72) 発明者 出辺 直子

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内

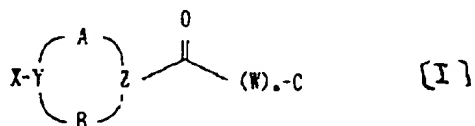
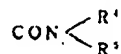
(72) 発明者 中山 敬英

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酵素阻害作用を有するアシル誘導体

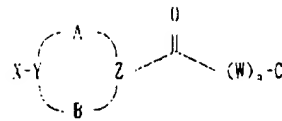
(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 プロリルエンドペプチダーゼの酵素活性を阻
害するアシル誘導体を提供する。* 【構成】 一般式 (I) で表わされる酵素阻害作用を有
するアシル誘導体。式中XはCOR¹, CO₂R², SO₂R³,を表わし、Y、Zは同一もしくは相異なってメチン基又
は窒素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又
は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチ
レン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす
〔具体的には、A、Z、Bで表わされる環はピペリジン、
ピロリジン、アザチジノン、ピペラジン、ホモピペラジン、8-アザシクロオクタン等の環である〕。又WはN
端でカルボニル基に結合するアミノ酸残基を表わし、n
は0又は1である。CはOR⁶又は-N(R⁷) (R⁷はHを表わす)。【効果】 この化合物はプロリルエンドペプチダーゼに
対する酵素阻害作用を持つ新規な構造を有し、阻害作用
がいっそう増強された化合物であり抗糖尿病特に抗健忘
症剤としての効果が期待される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

* 【化1】



で表わされる化合物

式中

$$X \text{ は } \text{COR}^1, \text{CO}_2\text{R}^2, \text{SO}_2\text{R}^3, \text{CON} \begin{matrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{matrix} \text{ を表わし、}$$

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 及び R^5 は同一もしくは相異な
って水素原子、芳香族基で置換されていても良い炭素数
1から15の直鎖状、分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水
素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香
族炭化水素基、複素環式基を表わし、Y, Zは同一もし
くは相異なってメチン基又は窒素原子を表わし、Aは単
結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチ
レン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3の
ポリメチレン基を表わす。Wはアミノ酸残基又は-D-
α-O-を表わし、Dは炭素数1から4のアルキレン基、
アルケニレン基、炭素数4～6の飽和又は不飽和炭化水
素環、又は-C(R^6)(R^7)-N(R^8)-を表わす。 $\text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8$ は同一又は相異なって、水素原
子、芳香族基で置換されていても良い低級アルキル基、
芳香族炭化水素基を表わす。また-C(R^9)(R^{10})-
N(R^{11})-は一体となって4から6員環を形成し、
該環基はイオン原子を含んでいても良い。nは0又は1
である。Cは-O(R^{12})-N(R^{13})(R^{14})を表わし、
 R^{12} は芳香族で置換されていても良い炭素数1から
10の直鎖状若しくは分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水
素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香
族炭化水素基又は複素環式基を表わす。 R^{13} 及び R^{14} は
一体となって置換されていても良い環基を有する。で示
されるアシル誘導体。

【請求項2】 前記化1において、Cが-O(R^{12})である
アシル誘導体。

【請求項3】 前記化1において、Cを構成する R^9 が
炭素数1から10の直鎖状、若しくは分岐鎖状の飽和炭※

※炭化水素基である請求項1に記載のアシル誘導体。

【請求項4】 前記化1において、 R^9 がメチル基、エ
チル基、n-ブチル基である請求項1、請求項2又は請
求項3記載のアシル誘導体。

【請求項5】 前記化1において、Cが-N(R^{10})(R^{11})
であるアシル誘導体。

【請求項6】 -N(R^{10})(R^{11})が一体となって4
から6員環を形成し、該環基中に酸素原子又はイオウ原
子のうち一方又は両方を含んでいても良く、ホルミル基
で置換されていても良い請求項1又は請求項5記載のア
シル誘導体。

【請求項7】 -N(R^{10})(R^{11})がピロリジン、チ
アゾリジン、2-ホルミル-ピロリジン、4-ホルミル
-チアゾリジン、2-ホルミル-アゼチン、アゼチン
、ピペリジン、モルホリン又はチオモルホリンである
請求項1、請求項5又は請求項6記載のアシル誘導体。

【請求項8】 前記化1において、Y, A, Z及びB
を以て形成される環状構造が3から8員環である請求
項1記載のアシル誘導体。

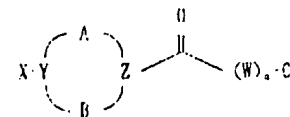
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はプロリルエンドペプチダ
ーゼ(Prolyl endopeptidase-以
下“PEP”と略称する。)活性阻害作用を有する一般
式

【0002】

【化1】



で表わされる化合物

式中

$$X \text{ は } \text{COR}^1, \text{CO}_2\text{R}^2, \text{SO}_2\text{R}^3, \text{CON} \begin{matrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{matrix} \text{ を表わし、}$$

【0003】 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 及び R^5 は同一も
しくは相異なって水素原子、芳香族基で置換されてい

ても良い炭素数1から15の直鎖状、分岐鎖状の飽和又は
不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化

3

水素基、芳香族炭化水素基、複素環式基を表わし、Y、Zは同一もしくは相異なってメチン基又は窒素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす。

【0004】Wはアミノ酸残基又は $-O-C(=O)-$ を表わし、Dは炭素数1から4のアルキレン基、アルケニレン基、炭素数4～6の飽和又は不飽和炭化水素環、又は $-C(R^4)(R^5)-N(R^6)-$ を表わす。

【0005】 R^4 、 R^5 、 R^6 は同一又は相異なって、水素原子、芳香族基で置換されていても良い低級アルキル基、芳香族炭化水素基を表わす。また $-C(R^4)(R^5)-N(R^6)-$ は一体となって4から6員環を形成し、該環基はイオン原子を含んでいても良い。

【0006】nは0又は1である。

【0007】Cは $-OR^7$ 、 $-N(R^8)(R^9)$ を表わし、 R^7 は芳香族で置換されていても良い炭素数1から10の直鎖状若しくは分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環式基を表わす。 R^8 及び R^9 は一体となって置換されていても良い環基を有する、で置換されるアシル誘導体に関する。

【0008】

【従来の技術】PEPは、バソプレシンの如き、プロリジンをもつペプチドを分解する作用を有する酵素である。一方、バソプレシンは脳内において、バソプレシンを（脳内に）投与することにより健忘症に対する改善効果があることが報告され（Nature, 212, 1484 (1966)）、その量が減少することにより健忘症が誘発されることが示唆されている。即ち、この種の健忘症を改善させるためには、PEPを阻害させるか、あるいは、脳内のバソプレシンを直接与えるかの方法を採用することができる。近年、バソプレシンの関与した健忘症（反応）

* 忘症改善にあたっては、バソプレシンの製剤化の困難性、入手の容易さ、生体内の安定性の理由からPEPを阻害させる効果を有する化合物を開発することが盛んに行なわれている。この阻害を示す化合物としては例えば、ONO-1603（特開平1-156957）、Cbz-Pro-Prolinal（日本農芸化学会誌58 (No. 11), 1147 (1984)）、KNP-057（日薬理誌94, 223 (1989)）など、ピロリジン骨格あるいはチアゾリジン骨格を有する化合物が知られている。

【0009】さらに、PEP阻害を示す化合物にはHIV細胞体形成抑制作用を有することも報告されており（特開平2-124818）、抗HIV剤としての可能性も示唆されている。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来知られている前記ピロリジン骨格やチアゾリジン骨格を有する化合物は、PEP活性阻害作用を有するものの、未だ十分な臨床上的効果が得られておらず、更に有効な誘導体の開発が望まれている。

【0011】

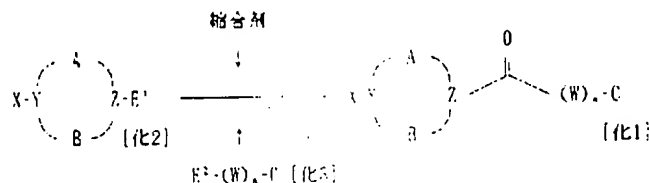
【課題を解決するための手段】本発明者らは、PEP活性阻害剤の活性増強を目的とし、鋭意研究の結果、前記化1で示されるアシル誘導体に高いPEP活性阻害作用を有することを見出し本発明を完成するに至った。

【0012】本発明化合物は、抗健忘症、脳循環改善剤、抗HIV剤、PEP活性阻害剤として有用であり、健忘症の治療剤及び予防薬として期待されている環状構造を有するアシル誘導体に関するものである。

【0013】以下、本発明化合物を製造工程に従ってより詳細に説明する。

【0014】

【化2】



【0015】（式中、 E^1 又は E^2 は同一又は相異なって水素原子又はカルボキシ基を表わし、A、B、C、W、X、Y、Z及びnは前記と同じである。）本反応は、前記式化2で表わされる化合物と前記式化3で表わされる化合物を縮合剤の存在下反応させることにより、前記式化1で表わされる化合物を製造するものである。

【0016】本反応に用いることのできる前記式化2で表わされる化合物としては例えば、L-1-(メトキシカルボニル)-アゼチジン-2-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-アゼチジン-2-カル

ボン酸、1-(イソプロピルオキシカルボニル)-アゼチジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボン酸、L-1-(1-ブトキシカルボニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-2-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-3-カルボン酸、L-1-(シクロベンチルオキシカルボニル)-ビペリジン-3-カルボン酸、1-(エトキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ブトキシカルボニル)-ピ

40

ロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(4-フェノキシベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサ
ン-1-カルボン酸、トランス-4-(2,4-ジクロ
ロベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1
カルボン酸、トランス-4-(2,6-ジクロロベン
ジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カル
ボン酸、トランス-4-(3,4-ジクロロベンジル
オキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン
酸、トランス-4-(2,4-ジフルオロベンジルオ
キシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、
トランス-4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボ
ニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-
4-(3-エトキシベンジルオキシカルボニル)-シクロ
ヘプタンカルボン酸、シス-3-(オクチルオキシカル
ボニル)-シクロヘプタンカルボン酸、シス-4-(9
フルオレニルメチルオキシカルボニル)-シクロヘ
プタンカルボン酸、シス-4-(アリルオキシカルボ
ニル)-シクロオクタンカルボン酸、トランス-5-(ネ
オペンチルオキシカルボニル)-シクロオクタンカル
ボン酸、L-1-(メタンスルホン)-アゼチジン-2
カルボン酸、L-1-(メタンスルホン)-アゼチ
ジン-3-カルボン酸、L-1-(エタンスルホン)-
ピロリジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンゼンス
ルホン)-ピペリジン-2-カルボン酸、L-1-(
4-メチルベンゼンスルホン)-ピペリジン-3-
カルボン酸、L-1-(4-メチルベンゼンスルホン)-
ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(トリフルオロメ
タンスルホン)-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-
(シクロペンタンスルホン)-ピペリジン-4-カル
ボン酸、L-1-(2-メチルベンゼンスルホン)-ピ
ペリジン-4-カルボン酸、L-1-(ナフタレン-1-ス
ルホン)-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(ナフ
タレン-2-スルホン)-ピペリジン-4-カルボン
酸、L-1-(ヘプタン-1-スルホン)-ピペリジン-
4-カルボン酸、L-1-(2-フェノキシプロパンスル
ホン)-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(5-ヘキ
ゼンスルホン)-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-
(4-クロロベンゼンスルホン)-ピペリジン-4-
カルボン酸、L-1-(3-シアノベンゼンスルホン)-
ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(3-メトキシベン
ゼンスルホン)-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-
(E-3-フェニル-2-プロペンスルホン)-ピペ
リジン-4-カルボン酸、L-1-(3-フェニルプロパ
ンスルホン)-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(4-
フェニルブタンスルホン)-ピペリジン-4-カル
ボン酸、L-1-(2-フェニルチオプロパンスルホン)-
ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(シンナミル
スルホン)-ホモピペリジン-4-カルボン酸、L-1-
(E-3-フェニル-2-プロペンスルホン)-ホモ
ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(ナフタレン

10

20

30

40

50

1-スルホン)-ホモピペリジン-4-カルボン酸、
L-1-(ナフタレン-2-スルホン)-ホモピペリ
ジン-4-カルボン酸、L-1-(トリフルオロメ
タンスルホン)-1-アザシクロオクタン-4-カルボ
ン酸、L-1-(イソキノリン-5-スルホン)-1-
アザシクロオクタン-5-カルボン酸、トランス-
2-(4-プロモベンゼンスルホン)-シクロブタン
カルボン酸、トランス-2-(キノリン-8-スルホン
)-シクロペンタンカルボン酸、トランス-4-(4-
メチルベンゼンスルホン)-シクロヘキサンカル
ボン酸、トランス-4-(ナフタレン-1-スルホン)-
シクロヘキサンカルボン酸、トランス-4-(ナフ
タレン-2-スルホン)-シクロヘキサンカルボン酸、
トランス-4-(E-3-フェニル-2-プロペンスル
ホン)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-4-
(ナフタレン-2-スルホン)-シクロヘプタンカル
ボン酸、L-1-(ホルミル)-アゼチジン-2-カル
ボン酸、L-1-(ピバロイル)-ピロリジン-3-カル
ボン酸、L-1-シクロヘキシルアセチル-ピペリ
ジン-3-カルボン酸、L-1-アセチル-ピペリジン-4-
カルボン酸、L-1-プロピオン-ピペリジン-4-カル
ボン酸、L-1-ブチル-ピペリジン-4-カルボン酸、
L-1-イソブチル-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-
バレリル-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-イソバ
レリル-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-ピバロイル-
ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-ヘキサノイル-ピ
ペリジン-4-カルボン酸、L-1-ヘプタノイル-ピ
ペリジン-4-カルボン酸、L-1-オクタノイル-ピ
ペリジン-4-カルボン酸、L-1-ノナノイル-ピ
ペリジン-4-カルボン酸、L-1-デカノイル-ピ
ペリジン-4-カルボン酸、L-1-シクロペンタンカル
ボニル-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-シクロ
ヘキサンカルボニル-ピペリジン-4-カルボン酸、
L-1-シクロヘプタンカルボニル-ピペリジン-4-
カルボン酸、L-1-シクロペンチルアセ
チル-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-シクロヘキ
シルアセチル-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-アクリ
ロイル-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-プロピオ
イル-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-クロトノ
イル-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-シンナモ
イル-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(2-クロ
ロ-シンナモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸、
L-1-(3-クロロ-シンナモイル)-ピペリジン-4-
カルボン酸、L-1-(4-クロロ-シンナモイル)-
ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-(2-ニトロ-
シンナモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-
(3-ニトロ-シンナモイル)-ピペリジン-4-カル
ボン酸、L-1-(4-ニトロ-シンナモイル)-ピ
ペリジン-4-カルボン酸、L-1-(2-プロモ-
シンナモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸、L-1-
(3-プロモ-シンナモイル)-ピペリ
ジン-4-カルボン酸、L-1-(4-プロモ-シンナモ

ル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (2 - メトキシ - シンナモイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (フェニルチオアセチル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (4 - クロロ - フェニルチオアセチル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3 - フェニルプロピオニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (4 - フェニルブチリル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (2 - クロロフェニルアセチル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (2 - フルオロフェニルアセチル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (4 - フルオロフェニルアセチル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (5 - フェニルペンタノイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (ベンザルアセチル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - ベンゾイル - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (2 - クロロ - ベンゾイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3 - クロロ - ベンゾイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3 - アミノ - ベンゾイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (4 - シアノ - ベンゾイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3 - フェノキシ - ベンゾイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3, 4 - ジメトキシ - ベンゾイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3 - フェニル - ベンゾイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (フロイ) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (2 - チオフェンカルボニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (ニコチノイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (イソニコチノイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (キノリン - 2 - カルボニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (イソキノリン - 1 - カルボニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (イソキノリン - 2 - カルボニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (ピロール - 2 - カルボニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (ピラジン - 2 - カルボニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - ビペリジン - 2 - カルボニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - ビペラジン - 4 - カルボニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (4 - オクソ - ビロリジン - 2 - カルボニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3 - ベンジルオキシカルボニル - チアゾリジン - 4 - カルボニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (2 - フェニル - 3 - ベンゾイル - チアゾリジン - 4 - カルボニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (1 - ナフトイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (2 - ナフトイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3 - ニトロ - 2 - ナフトイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3 - メトキシ - シンナモイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (4 - メトキシ - シンナモイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (2 - フェノキシ - シンナモイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 -

(2 - シアノ - シンナモイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (2 - トリフルオロメチル - シンナモイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (2 - ベンジルオキシシンナモイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3, 4 - ジクロロシンナモイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3 - (3 - ビリジル) - アクリロイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (フェニルアセチル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (ジフェニルアセチル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3 - フェニルプロピオニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (2 - フェニルプロピオニル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (フェノキシアセチル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (3, 5 - ジヒドロキシ - 2 - ナフトイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (4 - メトキシ - 2 - ナフトイル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (4 - アミノブチリル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - (4 - (N - フェニル - アミノ) - ブチリル) - ビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - 1 - (シンナモイル) - ホモビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - 1 - (2 - クロロシンナモイル) - ホモビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - 1 - (1 - ナフトイル) - ホモビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - 1 - (2 - ナフトイル) - ホモビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - 1 - (3 - フェニルプロピオニル) - ホモビペリジン - 4 - カルボン酸、1 - 1 - (4 - フェニルブチリル) - ホモビペリジン - 4 - カルボン酸、(L) - 1 - フェノキシアセチル - ホモビペリジン - 3 - カルボン酸、(L) - 1 - フェニルチオアセチル - ホモビペリジン - 4 - カルボン酸、トランス - 3 - (シクロヘキシルアセチル) - シクロブタンカルボン酸、トランス - 2 - (シクロヘキサニルカルボニル) - シクロペンタンカルボン酸、トランス - 3 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - シクロペンタンカルボン酸、4 - (3 - フェニルプロピオニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸、4 - (シンナモイル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸、4 - (2 - クロロ - シンナモイル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸、4 - (1 - ナフトイル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸、4 - (2 - ナフトイル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸、4 - (3 - フェニルプロピオニル) - シクロヘブタン - 1 - カルボン酸、4 - (シンナモイル) - シクロヘブタン - 1 - カルボン酸、4 - (2 - クロロ - シンナモイル) - シクロヘブタン - 1 - カルボン酸、4 - (1 - ナフトイル) - シクロヘブタン - 1 - カルボン酸、4 - (2 - ナフトイル) - シクロヘブタン - 1 - カルボン酸、4 - (3 - フェニルプロピオニル) - シクロオクタン - 1 - カルボン酸、4 - (シンナモイル) - シクロオクタン - 1 - カルボン酸、4 - (2 - ク

20

50

13

-ベンジル-ピペラジン-4-カルボニル)-ピペリジ
 ン-4-カルボン酸、1-(1-フェニル-ピペラジン
 4-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-
 -(4-ベンジル-ピペリジン-1-カルボニル)-ピ
 ペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(1-ナフチ
 ル)-カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸、
 1-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル)-ピペリ
 ジン-4-カルボン酸、1-(N-ベンゾイルカルバモ
 イル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(P
 トルエンスルホニル)-カルバモイル)-ピペリジ
 ン-4-カルボン酸、1-(N-(1-ナフチル)カル
 バモイル)-ホモピペラジン-3-カルボン酸、1-
 1-(N-フェニルアセチルカルバモイル)-ホモピペ
 ラジン-3-カルボン酸、1-1-(N-アリルカルバ
 モイル)-ホモピペラジン-3-カルボン酸、1-(N-
 ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボン
 酸、1-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモピペ
 ラジン-3-カルボン酸、1-1-(N-(2-クロロ
 ベンジル)-カルバモイル)-1-アザ-シクロオクタ
 ン-4-カルボン酸、1-1-(N-(2-ナフチル)
 カルバモイル)-1-アザ-シクロオクタン-4-カル
 ボン酸、4-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘ
 キサン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロベン
 ジル)-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイ
 ル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-
 (4-クロロベンジル)-カルバモイル)-シクロヘキ
 サン-1-カルボン酸、4-(N-シンナミル-カルバ
 モイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-
 (2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シク
 ロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-フェニルカル
 バモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-
 (N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-シク
 ロヘキサカルボン酸、4-(N-(3-クロロフェニ
 ル)-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイ
 ル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-
 (3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-シクロヘ
 キサン-1-カルボン酸、4-(N-メチル-N-ベン
 ジル-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-シ
 クロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフ
 チル)-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-ベンジル-カルバモイル)-シクロヘ
 プタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロベン
 ジル)-カルバモイル)-シクロヘプタン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイ
 ル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-
 (4-クロロベンジル)-カルバモイル)-シクロヘ
 プタン-1-カルボン酸、4-(N-シンナミル-カルバ

14

モイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-
 (2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シク
 ロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-フェニルカル
 バモイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-
 (N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-シクロ
 ヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-クロロフ
 エニル)-カルバモイル)-シクロヘプタン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイ
 ル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-
 (3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-シクロヘ
 プタン-1-カルボン酸、4-(N-メチル-N-ベンジ
 ル)-カルバモイル)-シクロヘプタン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-シ
 クロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフ
 チル)-カルバモイル)-シクロヘプタン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロオク
 タン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロベンジ
 ル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カルボ
 ン酸、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイ
 ル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-
 (4-クロロベンジル)-カルバモイル)-シクロオク
 タン-1-カルボン酸、4-(N-シンナミル-カルバ
 モイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-
 (2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シク
 ロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-フェニルカル
 バモイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-
 (N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-シク
 ロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-クロロ
 フェニル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カル
 ボン酸、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバ
 モイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-
 (2-ブロモフェニル)-カルバモイル)-シクロオ
 クタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-メトキシフ
 エニル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カル
 ボン酸、4-(N-メチル-N-ベンジル-カルバモイ
 ル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-
 (1-ナフチル)-カルバモイル)-シクロオクタン-
 1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフチル)-カルバ
 モイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-
 -ベンジル-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カル
 ボン酸、5-(N-(2-クロロ-ベンジル)-カル
 バモイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、5-
 (N-(3-クロロ-ベンジル)-カルバモイル)-シク
 ロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(4-クロ
 ロ-ベンジル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1-
 カルボン酸、5-(N-シンナミルカルバモイル)-
 シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(2-ク
 ロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シクロオクタン
 -1-カルボン酸、5-(N-フェニルカルバモイル)-
 シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(2-ク

クロフェニル) - カルバモイル) - シクロオクタン-1
 カルボン酸、5 - (N - (3-クロロフェニル) - カ
 ルバモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、5 -
 (N - (2-ブロモフェニル) - カルバモイル) - シク
 ロオクタン-1-カルボン酸、5 - (N - (3-メトキ
 フェニル) - カルバモイル) - シクロオクタン-1-
 カルボン酸、5 - (N - メチル-N-ベンジルカルバモ
 イル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、5 - (N -
 (1-ナフチル) - カルバモイル) - シクロオクタン-
 1-カルボン酸、5 - (N - (2-ナフチル) - カルバ
 モイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸、1-2-
 (メトキシカルボニル) - アゼチジン、1-2- (エト
 キシカルボニル) - アゼチジン、1-2- (プロピルオ
 キシカルボニル) - アゼチジン、1-2- (s-ブトキ
 シカルボニル) - アゼチジン、1-2- (シクロベンチ
 ルオキシカルボニル) - ピロリジン、1-2- (ヘキシ
 ルオキシカルボニル) - ピロリジン、1-3- (ベンジ
 ルオキシカルボニル) - ピロリジン、1-2- (アリル
 オキシカルボニル) - ピベリジン、1-3- (ベンジ
 ルオキシカルボニル) - ピベリジン、1-3- (シンナミ
 ルオキシカルボニル) - ピベリジン、1-3- (2-ク
 ロロベンジルオキシカルボニル) - ピベリジン、4-
 (メトキシカルボニル) - ピベリジン、4- (エトキシ
 カルボニル) - ピベリジン、4- (t-ブトキシカルボ
 ニル) - ピベリジン、4- (ベンジルオキシカルボニ
 ル) - ピベリジン、4- (2-クロロ-ベンジルオキシ
 カルボニル) - ピベリジン、4- (3-クロロ-ベンジ
 ルオキシカルボニル) - ピベリジン、4- (4-クロロ
 ベンジルオキシカルボニル) - ピベリジン、4- (2-
 フルオロ-ベンジルオキシカルボニル) - ピベリジ
 ン、4- (3-フルオロ-ベンジルオキシカルボニル)
 - ピベリジン、4- (4-フルオロ-ベンジルオキシカル
 ボニル) - ピベリジン、4- (2-ブromo-ベンジル
 オキシカルボニル) - ピベリジン、4- (3-ブromo-
 ベンジルオキシカルボニル) - ピベリジン、4- (4-
 ブromo-ベンジルオキシカルボニル) - ピベリジン、4-
 (2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニ
 ル) - ピベリジン、4- (3-トリフルオロメチル-ベ
 ンジルオキシカルボニル) - ピベリジン、4- (4-トリ
 フルオロメチル-ベンジルオキシカルボニル) - ピベ
 リジン、4- (2-メトキシ-ベンジルオキシカルボニ
 ル) - ピベリジン、4- (3-メトキシ-ベンジルオキ
 シカルボニル) - ピベリジン、4- (4-メトキシ-ベ
 ンジルオキシカルボニル) - ピベリジン、4- (2-ニ
 トロ-ベンジルオキシカルボニル) - ピベリジン、4-
 (3-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル) - ピベリジ
 ン、4- (4-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル) -
 ピベリジン、4- (2-フェノキシベンジルオキシカル
 ボニル) - ピベリジン、4- (3-フェノキシベンジル
 オキシカルボニル) - ピベリジン、4- (4-フェノキ

シベンジルオキシカルボニル) - ピベリジン、4-
 (2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニル) - ピ
 ベリジン、4- (2, 6-ジクロロ-ベンジルオキシカ
 ルボニル) - ピベリジン、4- (3, 4-ジクロロ-ベ
 ンジルオキシカルボニル) - ピベリジン、4- (2, 4-
 ジフルオロ-ベンジルオキシカルボニル) - ピベリジ
 ン、4- (9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)
 - ピベリジン、4- (クロチルオキシカルボニル) - ピ
 ベリジン、1-3- (t-ブトキシカルボニル) - ホモ
 ピベリジン、1-3- (クロチルオキシカルボニル) -
 ホモピベリジン、1-4- (ネオペンチルオキシカルボ
 ニル) - 1-アザ-シクロオクタン、1-5- (シクロ
 ペンチルオキシカルボニル) - 1-アザ-シクロオクタ
 ン、1- (メトキシカルボニル) - ビベラジン、1-
 (エトキシカルボニル) - ビベラジン、1- (t-ブト
 キシカルボニル) - ビベラジン、1- (ベンジルオキシ
 カルボニル) - ビベラジン、1- (2-クロロ-ベンジ
 ルオキシカルボニル) - ビベラジン、1- (3-クロロ
 -ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1- (4-
 クロロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、
 1- (2-フルオロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビ
 ベラジン、1- (3-フルオロ-ベンジルオキシカルボ
 ニル) - ビベラジン、1- (4-フルオロ-ベンジ
 ルオキシカルボニル) - ビベラジン、1- (2-ブromo-
 ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1- (3-ブ
 romo-ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1-
 (4-ブromo-ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジ
 ン、1- (2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカ
 ルボニル) - ビベラジン、1- (3-トリフルオロメチ
 ル-ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1-
 (4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニ
 ル) - ビベラジン、1- (2-メトキシ-ベンジルオキ
 シカルボニル) - ビベラジン、1- (3-メトキシ-ベ
 ンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1- (4-メ
 トキシ-ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1-
 (2-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビベラ
 ジン、1- (3-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル)
 - ビベラジン、1- (4-ニトロ-ベンジルオキシカル
 ボニル) - ビベラジン、1- (2-フェノキシベンジル
 オキシカルボニル) - ビベラジン、1- (3-フェノキ
 シベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1- (4-
 フェノキシベンジルオキシカルボニル) - ビベラジ
 ン、1- (2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニ
 ル) - ビベラジン、1- (2, 6-ジクロロ-ベンジ
 ルオキシカルボニル) - ビベラジン、1- (3, 4-ジク
 ロロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビベラジン、1-
 (2, 4-ジフルオロ-ベンジルオキシカルボニル) -
 ビベラジン、1- (9-フルオレニルメチルオキシカル
 ボニル) - ビベラジン、1- (クロチルオキシカルボ
 ニル) - ビベラジン、1- (t-ブトキシカルボニル)

ホモビベラジン、1- (アリルオキシカルボニル) -ホモビベラジン、1- (3-クロロベンジルオキシカルボニル) -ホモビベラジン、1- (シンナミルオキシカルボニル) -ホモビベラジン、1- (1-ナフチルオキシカルボニル) -ホモビベラジン、1- (エトキシカルボニル) -1, 5-ジアザ-シクロオクタン、1- (シクロヘキシルオキシカルボニル) -1, 5-ジアザ-シクロオクタン、1- (ベンジルオキシカルボニル) -1, 5-ジアザ-シクロオクタン、1- (3-プロモベンジルオキシカルボニル) -1, 5-ジアザ-シクロオクタン、1- (プロピルオキシカルボニル) -1, 4-ジアザ-シクロオクタン、1- (アリルオキシカルボニル)

1, 4-ジアザ-シクロオクタン、1- (ベンジルオキシカルボニル) -1, 4-ジアザ-シクロオクタン、

1- (2-クロロベンジルオキシカルボニル) -1, 4-ジアザ-シクロオクタン、1-2- (メタンスルホニル) -アゼチジン、3- (メタンスルホニル) -アゼチジン、3- (エタンスルホニル) -アゼチジン、1-2- (ベンゼンスルホニル) -アゼチジン、1-2- (シクロペンタンスルホニル) -ピロリジン、1-2- (2-メチル-ベンゼンスルホニル) -ピロリジン、1-3- (ベンゼンスルホニル) -ピロリジン、1-2- (ブタンスルホニル) -ピベリジン、1-2- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピベリジン、1-3- (ペンタンスルホニル) -ピベリジン、1-3- (ペンタンスルホニル) -ピベリジン、4- (メタンスルホニル) -ピベリジン、4- (ベンゼンスルホニル) -ピベリジン、4- (6-オクトールエンスルホニル) -ピベリジン、4- (ナフトレン-1-スルホニル) -ピベリジン、4- (ナフトレン-2-スルホニル) -ピベリジン、4- (キノリン-8-スルホニル) -ピベリジン、4- (イソキノリン-5-スルホニル) -ピベリジン、4- (4-クロロ-ベンゼ-スルホニル) -ピベリジン、4- (3-ニトロ-ベンゼ-スルホニル) -ピベリジン、4- (トリフルオロメタンスルホニル) -ピベリジン、1- (メタンスルホニル) -ホモビベリジン、1- (トリフルオロメタンスルホニル) -ホモビベリジン、1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ホモビベリジン、1- (4-プロモベンゼンスルホニル) -ホモビベリジン、4- (ベンゼ-スルホニル) -1-アザ-シクロオクタン、4- (ナフトレン-1-スルホニル) -1-アザ-シクロオクタン、4- (ナフトレン-2-スルホニル) -1-アザ-シクロオクタン、5- (ベンゼンスルホニル) -1-アザ-シクロオクタン、5- (4-クロロベンゼンスルホニル) -1-アザ-シクロオクタン、5- (ナフトレン-1-スルホニル) -1-アザ-シクロオクタン、5- (ナフトレン-2-スルホニル) -1-アザ-シクロオクタン、1- (メタンスルホニル) -ビベラジン、1- (ベンゼンスルホニル) -ビベラジン、1- (4-メチ

ルベンゼンスルホニル) -ビベラジン、1- (2-メチルベンゼンスルホニル) -ビベラジン、1- (ナフトレン-1-スルホニル) -ビベラジン、1- (ナフトレン-2-スルホニル) -ビベラジン、1- (キノリン-8-スルホニル) -ビベラジン、1- (イソキノリン-5-スルホニル) -ビベラジン、1- (4-クロロ-ベンゼ-スルホニル) -ビベラジン、1- (3-ニトロ-ベンゼ-スルホニル) -ビベラジン、1- (トリフルオロメタンスルホニル) -ビベラジン、1- (メタンスルホニル) -ホモビベラジン、1- (ベンゼンスルホニル) -ホモビベラジン、1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ホモビベラジン、1- (2-メチルベンゼンスルホニル) -ホモビベラジン、1- (ナフトレン-1-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (ナフトレン-2-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (キノリン-8-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (イソキノリン-5-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (4-クロロ-ベンゼ-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (3-ニトロ-ベンゼ-スルホニル) -ホモビベラジン、1- (トリフルオロメタンスルホニル) -ホモビベラジン、1-2-アセチルアゼチジン、1-2-プロパノイルアゼチジン、1-3-ビバロイルアゼチジン、3-シクロペンタンカルボニルアゼチジン、3-ペンゾイルアゼチジン、1-2-ホルミル-ピロリジン、1-2-シンナモイルピロリジン、1-3-シクロヘキシルアセチルピロリジン、1-3- (3-フェニルプロピオニル) -ピロリジン、1-3- (1-ナフトイル) -ピロリジン、1-2-アセチル-ピベリジン、1-2-ペンゾイル-ピベリジン、1-3-ペンゾイル-ピベリジン、1-3-フェニルアセチル-ピベリジン、1-3-デカノイル-ピベリジン、1-3- (4-アミノ-ブタノイル) -ピベリジン、1-3- (チオフェン-2-カルボニル) -ピベリジン、4-ホルミル-ピベリジン、4-アセチル-ピベリジン、4-プロピオニル-ピベリジン、4-ブチリル-ピベリジン、4-イソブチリル-ピベリジン、4-バレリル-ピベリジン、4-イソバレリル-ピベリジン、4-ビバロイル-ピベリジン、4-ヘキサノイル-ピベリジン、4-ヘプタノイル-ピベリジン、4-オクタノイル-ピベリジン、4-ノナノイル-ピベリジン、4-デカノイル-ピベリジン、4-シクロペンタンカルボニル-ピベリジン、4-シクロヘキサ-カルボニル-ピベリジン、4-シクロヘプタンカルボニル-ピベリジン、4-シクロペンチルアセチル-ピベリジン、4-シクロヘキシルアセチル-ピベリジン、4-デクリロイル-ピベリジン、4-プロピオイル-ピベリジン、4-クロトノイル-ピベリジン、4-シンナモイル-ピベリジン、4- (2-クロロシンナモイル) -ピベリジン、4- (3-クロロシンナモイル) -ピベリジン、4- (4-クロロシンナモイル) -ピベリジン、4- (2-ニトロシンナモイル) -ピベリジン、4-

19

(3-ニトロシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-ニトロシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-メトキシ-シンナモイル)-ビベリジン、4-(3-メトキシ-シンナモイル)-ビベリジン、4-(4-メトキシ-シンナモイル)-ビベリジン、4-(2-フェノキシ-シンナモイル)-ビベリジン、4-(3-フェノキシ-シンナモイル)-ビベリジン、4-(4-フェノキシ-シンナモイル)-ビベリジン、4-(2-シアノ-シンナモイル)-

ビベリジン、4-(2-ベンジルオキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-トリフルオロメチルシンナモイル)-ビベリジン、4-(3,4-ジクロロシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-(3-ピリジル)-

アクリロイル)-ビベリジン、4-(フェニルアセチル)-ビベリジン、4-(ジフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリジン、4-(2-フェニルプロピオニル)-ビベリジン、1-(フェノキシアセチル)-ビベリジン、4-(フェニルチオアセチル)-ビベリジン、4-(4-クロロフェニルチオアセチル)-ビベリジン、4-(3-フェニルブチリル)-ビベリジン、4-(4-フェニルブチリル)-ビベリジン、4-(2-クロロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(2-フルオロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(4-フルオロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(5-フェニルペンタノイル)-ビベリジン、4-(ペンザルアセチル)-ビベリジン、4-ベンゾイル-ビベリジン、4-(2-クロロベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-クロロベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-アミノベンゾイル)-ビベリジン、4-(4-シアノベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-フェノキシベンゾイル)-ビベリジン、4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-フェニルベンゾイル)-ビベリジン、4-(フロイル)-ビベリジン、4-(2-チオフェンカルボニル)-ビベリジン、4-(ニコチノイル)-ビベリジン、4-(イソニコチノイル)-ビベリジン、4-(キノリン-2-カルボニル)-ビベリジン、1-(イソキノリン-1-カルボニル)-ビベリジン、1-(イソキノリン-2-カルボニル)-ビベリジン、1-(ピロール-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-4-カルボニル)-ビベリジン、4-(4-オクソ-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(3-ベンジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビベリジン、4-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル)-

20

ル)-ビベリジン、4-(1-ナフトイル)-ビベリジン、4-(2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(3-ニトロ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(4-メトキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(4-アミノ-ブチリル)-ビベリジン、4-(4-(N-フェニルアミノ)-ブチリル)-ビベリジン、L-3-ビバロイル-ホモビベリジン、L-3-シンナモイル-ホモビベリジン、L-4-(n-ヘキサノイル)-ホモビベリジン、L-4-(3-クロロベンゾイル)-ホモビベリジン、L-4-(4-フェニルブチリル)-ホモビベリジン、L-4-ベンゾイル-1-アザシクロオクタン、L-4-(1-ナフトイル)-1-アザシクロオクタン、L-5-(シクロペンタンカルボニル)-1-アザシクロオクタン、L-5-(ジフェニルアセチル)-1-アザシクロオクタン、1-ホルミル-ビベラジン、1-アセチル-ビベラジン、1-プロピオニル-ビベラジン、1-ブチリル-ビベラジン、1-イソブチリル-ビベラジン、1-バレリル-ビベラジン、1-イソバレリル-ビベラジン、1-ビバロイル-ビベラジン、1-ヘキサノイル-ビベラジン、1-ヘプタノイル-ビベラジン、1-オクタノイル-ビベラジン、1-ノナノイル-ビベラジン、1-デカノイル-ビベラジン、1-シクロペンタンカルボニル-ビベラジン、1-シクロヘキサノール-ビベラジン、1-シクロヘプタンカルボニル-ビベラジン、1-シクロヘキサノール-ビベラジン、1-シクロヘキシルアセチル-ビベラジン、1-アクリロイル-ビベラジン、1-プロピオニル-ビベラジン、1-クロトノイル-ビベラジン、1-シンナモイル-ビベラジン、1-(2-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-プロモシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-プロモシンナモイル)-ビベラジン、1-(4-プロモシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-メトキシ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(3-メトキシ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(4-メトキシ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(2-フェノキシ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(3-フェノキシ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(4-フェノキシ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(2-シアノ-シンナモイル)-ビベラジン、1-(2-ベンジルオキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-トリフルオロメチルシンナモイル)-ビベラジン、1-(3,4-ジクロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3

21

(3-ピリジル)-アクリロイル)-ピベラジン、1-(フェニルアセチル)-ピベラジン、1-(ジフェニルアセチル)-ピベラジン、1-(3-フェニルプロピオニル)-ピベラジン、1-(2-フェニルプロピオニル)-ピベラジン、1-(フェノキシアセチル)-ピベラジン、1-(フェニルチオアセチル)-ピベラジン、1-(4-クロロフェニルチオアセチル)-ピベラジン、1-(3-フェニルブチリル)-ピベラジン、1-(1-フェニルブチリル)-ピベラジン、1-(2-クロロフェニルアセチル)-ピベラジン、1-(2-フルオロフェニルアセチル)-ピベラジン、1-(4-フルオロフェニルアセチル)-ピベラジン、1-(5-フェニルペンタノイル)-ピベラジン、1-(ベンザルアセチル)-ピベラジン、1-ベンゾイル-ピベラジン、1-(2-クロロ-ベンゾイル)-ピベラジン、1-(3-クロロ-ベンゾイル)-ピベラジン、1-(3-アミノ-ベンゾイル)-ピベラジン、1-(4-シアノベンゾイル)-ピベラジン、1-(3-フェノキシ-ベンゾイル)-ピベラジン、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ピベラジン、1-(3-フェニルベンゾイル)-ピベラジン、1-(フロイル)-ピベラジン、1-(2-チオフェニルカルボニル)-ピベラジン、1-(ニコチノイル)-ピベラジン、1-(イソニコチノイル)-ピベラジン、1-(キノリン-2-カルボニル)-ピベラジン、1-(イソキノリン-1-カルボニル)-ピベラジン、1-(イソキノリン-2-カルボニル)-ピベラジン、1-(ピロール-2-カルボニル)-ピベラジン、1-(ピラジン-2-カルボニル)-ピベラジン、1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニル)-ピベラジン、1-(1-ベンジラキシルカルボニル-ピベラジン-4-カルボニル)-ピベラジン、1-(4-オクソ-ピロリジン-2-カルボニル)-ピベラジン、1-(3-ベンジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ピベラジン、1-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ピベラジン、1-(1-ナフトイル)-ピベラジン、1-(2-ナフトイル)-ピベラジン、1-(3-ニトロ-2-ナフトイル)-ピベラジン、1-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ピベラジン、1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ピベラジン、1-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)-ピベラジン、1-(4-メトキシ-2-ナフトイル)-ピベラジン、1-(4-アミノ-ブチリル)-ピベラジン、1-(4-(N-フェニルアミノ)-ブチリル)-ピベラジン、1-(チオフェン-2-カルボニル)-ホモピベラジン、1-ベンゾイル-ホモピベラジン、1-(ピリジン-3-カルボニル)-ホモピベラジン、1-(シクロヘキサンカルボニル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-(3-クロロシナモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-ジフェニルアセチル

22

ル-1, 5-ジアザシクロオクタン、1-(1-ナフトイル)-1,5-ジアザシクロオクタン、1-2-(N-エチルカルバモイル)-アゼチジン、1-2-(N-フェニルカルバモイル)-アゼチジン、3-(N-フェニルカルバモイル)-アゼチジン、3-(N-ベンジシカルバモイル)-アゼチジン、3-(ピロリジン-1-カルボニル)-アゼチジン、1-2-(N-メチルカルバモイル)-ピベリジン、1-2-(N-ブチルカルバモイル)-ピベリジン、1-2-(N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-ピベリジン、1-3-(N-ベンジシカルバモイル)-ピベリジン、1-3-(N-(3-クロロベンジル)カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-メチルカルバモイル)-ピベリジン、4-(N-エチルカルバモイル)-ピベリジン、4-(N-プロピルカルバモイル)-ピベリジン、4-(N-イソプロピルカルバモイル)-ピベリジン、4-(N-n-ブチルカルバモイル)-ピベリジン、4-(N-i-ブチルカルバモイル)-ピベリジン、4-(N-t-ブチルカルバモイル)-ピベリジン、4-(N-ベンジシカルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(2-クロロベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(4-クロロベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(2-プロモベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(3-プロモベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(4-プロモベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(2-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(3-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(4-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(2-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(3-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(4-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(3,4-ジメチルベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(2,4-ジクロロベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(2-シアノベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(3-シアノベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(4-シアノベンジル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(2-フェニルエチル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(3-フェニルプロピル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(4-フェニルブチル)-カルバモイル)-ピベリジン、4-(N-アリルカルバモイル)-ピベリジン、4-(N-シナミルカルバモイル)-ピベリジン、4-(N-シクロペンチルカルバモイル)-ピベリジン、4-(N-フェニルカルバモイル)-ピベリジン、4-(N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピベリジン、4

(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(3-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(4-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(2-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(4-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(2-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(3-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(4-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(9-フルオレニルメチル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(2,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(3,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(2,4ジフルオロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ピベラジン、4-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ピベラジン、4-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-ピベラジン、4-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-ピベラジン、4-(N-エチル-N-ベンジルカルバモイル)-ピベラジン、4-(ピロリジンカルボニル)-ピベラジン、4-(ピベリジンカルボニル)-ピベラジン、4-(モルホリンカルボニル)-ピベラジン、4-(1-ベンジル-ピベラジン-カルボニル)-ピベラジン、4-(1-フェニル-ピベラジン-カルボニル)-ピベラジン、4-(4-ベンジル-ピベラジン-1-カルボニル)-ピベラジン、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル)-ピベラジン、4-(N-ベンゾイルカルバモイル)-ピベラジン、4-(N-(p-トルエンシルボニル)-カルバモイル)-ピベラジン、3-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ホモピベラジン、3-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ホモピベラジン、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ホモピベラジン、4-(N-(1-ブチルカルバモイル)-ホモピベラジン、4-(N-エチルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、4-(N-シナミルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、4-(N-ベンジルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、5-(N-フェニルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、5-(ピロリジン-1-カルボニル)-1-アザシクロオクタン、5-(N-アリルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、1-(N-メチルカルバモイル)-ピベラジン、1-(N-エチルカルバモイル)-ピベラジン、1-(N-プロピルカルバモイル)-ピベラジン、1-(N-イソプロピルカルバ

モイル)-ピベラジン、1-(N-n-ブチルカルバモイル)-ピベラジン、1-(N-1-ブチルカルバモイル)-ピベラジン、1-(N-t-ブチルカルバモイル)-ピベラジン、1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(2-クロロベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(4-クロロベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(2-プロモベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(3-プロモベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(4-プロモベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(2-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(3-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(4-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(2-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(3-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(4-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(3,4-ジメチルベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(3,4-ジクロロベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(2-シアノベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(3-シアノベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(4-シアノベンジル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(2-フェニルエチル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(3-フェニルプロピル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(4-フェニルブチル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-アリルカルバモイル)-ピベラジン、1-(N-シナミルカルバモイル)-ピベラジン、1-(N-シクロペンチルカルバモイル)-ピベラジン、1-(N-フェニルカルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(3-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(4-ブロモフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(2-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(4-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(2-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(3-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(4-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-(N-(9-フルオレニルメチル)-カルバモイル)-ピベラジン、1-

(N-(2,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-
 ピペラジン、1-(N-(3,4ジクロロフェニル)-
 カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2,4-
 フルオロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン、
 1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ピペラジン、
 1-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ピペラジン、
 1-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-ピペラジ
 ン、1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-
 ピペラジン、1-(N-エチル-N-ベンジルカルバモ
 イル)-ピペラジン、1-(ピロリジンカルボニル)-
 ピペラジン、1-(ピペリジンカルボニル)-ピペラジ
 ン、1-(モルホリンカルボニル)-ピペラジン、1-
 (1-ベンジル-ピペラジン-カルボニル)-ピペラジ
 ン、1-(1-フェニル-ピペラジン-カルボニル)-
 ピペラジン、1-(4-ベンジル-ピペリジン-1-カル
 ボニル)-ピペラジン、1-(N-(1-ナフチル)-
 カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(2-ナフ
 チル)-カルバモイル)-ピペラジン、1-(N-ベン
 ジルカルバモイル)-ピペラジン、1-(N-(p-
 トルエンシルボニル)-カルバモイル)-1-(N-シ
 ナミルカルバモイル)-1-ホモピペラジン、1-
 (N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ホモピ
 ペラジン、1-(N-ブチルカルバモイル)-ホモピペ
 ラジン、1-(N-ベンジルカルバモイル-1,4-ジ
 アザシクロオクタン、1-(N-(1-ナフチル)-カル
 バモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-
 (N,N-ジメチルカルバモイル)-1,5-ジアザシ
 クロオクタン、1-(N,N-ジベンジルカルバモイ
 ル)-1,5-ジアザシクロオクタン、1-(N-フェ
 ニルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタン
 などを挙げることができる。又本反応に用いることで
 ある前記式3で表わされる化合物としては、例えば、
 3-(アゼチジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-
 (ピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-
 (チアゾリジン-3-カルボニル)プロピオン酸、3-
 (3,4-ジヒドロピロリジン-1-カルボニル)プロ
 ピオン酸、3-(ピペリジン-1-カルボニル)プロピ
 オン酸、3-(モルホリン-4-カルボニル)プロピ
 オン酸、3-(チオモルホリン-4-カルボニル)プロ
 ピオン酸、E-3-(アゼチジン-1-カルボニル)ア
 クリル酸、E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)ア
 クリル酸、E-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)ア
 クリル酸、E-3-(3,4-ジヒドロピロリジン-1
 -カルボニル)アクリル酸、E-3-(ピペリジン-1
 -カルボニル)アクリル酸、E-3-(モルホリン-4
 -カルボニル)アクリル酸、E-3-(チオモルホリン
 -4-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(アゼチジン
 -1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(ピロリジン
 -1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(チアゾリジ
 ン-3-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(3,4

ジヒドロピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z
 -3-(ピペリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z
 -3-(モルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、Z
 -3-(チオモルホリン-4-カルボニル)アクリル
 酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-
 シクロペンタン-1-カルボン酸、シス-2-(ピロリ
 ジン-1-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボ
 ン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニ
 ル)-シクロペンタン-1-カルボン酸、シス-2-
 (チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロペンタン-
 1-カルボン酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カル
 ボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、シス-2
 -(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロブタン-1-
 カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カル
 ボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、シス-2
 -(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロブタン-
 1-カルボン酸、トランス-2-(ピロリジン-1-カル
 ボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-
 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン
 -1-カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-
 カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シ
 ス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘ
 キサン-1-カルボン酸、2-(ピロリジン-1-カル
 ボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸、2-(チ
 アゾリジン-3-カルボニル)-シクロペンテン-1-
 カルボン酸、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シ
 クロヘキセン-1-カルボン酸、2-(チアゾリジン-
 3-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸、
 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-酢酸、2-(チ
 アゾリジン-3-カルボニル)-酢酸、4-(ピロリジ
 ン-1-カルボニル)-酢酸、4-(チアゾリジン-3-
 カルボニル)-酢酸、5-(ピロリジン-1-カルボ
 ニル)-吉草酸、5-(チアゾリジン-3-カルボニ
 ル)-吉草酸、E-3-(ピロリジン-1-カルボニ
 ル)-クロトン酸、Z-3-(ピロリジン-1-カルボ
 ニル)-クロトン酸、E-2-メチル-3-(ピロリジ
 ン-1-カルボニル)-クロトン酸、Z-2-メチル-
 3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、E-
 3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン
 酸、Z-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロ
 トン酸、E-2-メチル-3-(チアゾリジン-3-カル
 ボニル)-クロトン酸、Z-2-メチル-3-(チア
 ゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、2-(ピロ
 リジン-1-カルボニル)-安息香酸、2-(チアゾリ
 ジン-3-カルボニル)-安息香酸、メチルアルコー
 ル、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロ
 ピルアルコール、n-ブチルアルコール、i-ブチルア
 ルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコー
 ル、n-ペンチルアルコール、ネオペンチルアルコー
 ル、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプチルアルコー

ル、n-オクチルアルコール、n-ノニルアルコール、n-デシルアルコール、シクロプロピルアルコール、シクロブチルアルコール、シクロペンチルアルコール、シクロヘキシルアルコール、シクロペンチルメチルアルコール、シクロヘキシルメチルアルコール、シクロヘプチルアルコール、アリルアルコール、クロチルアルコール、シンナミルアルコール、ベンジルアルコール、2-クロロヘキセノール、フェノール、1-ナフトール、2-ナフトール、アゼチジン、ピロリジン、チアゾリジン、3, 4-デヒドロピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、L-2-エトキシカルボニルアゼチジン、3-エトキシカルボニルアゼチジン、L-2-ヒドロキシメチルアゼチジン、3-ヒドロキシメチルアゼチジン、L-2-エトキシカルボニルピロリジン、L-3-エトキシカルボニルピロリジン、L-2-ヒドロキシメチルピロリジン、L-3-ヒドロキシメチルピロリジン、L-2-エトキシカルボニルチアゾリジン、L-4-エトキシカルボニルチアゾリジン、L-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン、L-4-ヒドロキシメチルチアゾリジン、L-2-エトキシカルボニル-3, 4-デヒドロピロリジン、3-エトキシカルボニル-3, 4-デヒドロピロリジン、3-ヒドロキシメチル-3, 4-デヒドロピロリジン、L-2-メトキシカルボニル-ピペリジン、L-3-メトキシカルボニル-ピペリジン、L-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン、L-3-ヒドロキシメチル-ピペリジン、L-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン、L-3-メトキシカルボニル-モルホリン、L-3-メトキシカルボニルチオモルホリン、L-3-ヒドロキシメチルチオモルホリン、グリシン・エチルエステル塩酸塩、L-アラニン・メチルエステル塩酸塩、L-アラニン・エチルエステル塩酸塩、β-アラニン・エチルエステル塩酸塩、L-ノルバリン・エチルエステル塩酸塩、L-バリン・メチルエステル塩酸塩、L-バリン・エチルエステル塩酸塩、L-バリン・シクロペンチルエステルp-トルエンスルホン酸塩、D-バリン・エチルエステル塩酸塩、L-ロイシン・メチルエステル塩酸塩、L-ロイシン・エチルエステル塩酸塩、L-ロイシン・t-ブチルエステル塩酸塩、L-イソロイシン・メチルエステル塩酸塩、L-ノルロイシン・エチルエステル塩酸塩、L-α-ベンジル-スレオニン・エチルエステル塩酸塩、L-α-ベンジル-セリン・エチルエステル塩酸塩、L-α-ベンジル-セリン・ベンジルエステル塩酸塩、L-アスパラギン酸・ジエチルエステル塩酸塩、L-グルタミン酸・ジエチルエステル塩酸塩、L-アスパラギン・エチルエステル塩酸塩、L-グルタミン・エチルエステル塩酸塩、L-s-エチルシステイン・エチル

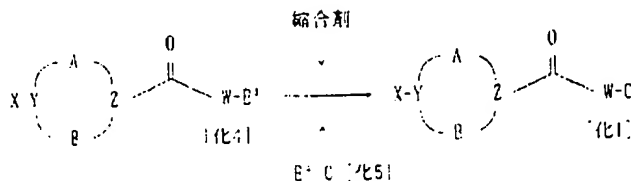
ルエステル塩酸塩、L-メチオニン・メチルエステル塩酸塩、L-メチオニン・エチルエステルp-トルエンスルホン酸塩、L-リジン・エチルエステル2塩酸塩、L-アルギニン・メチルエステル2塩酸塩、L-ヒスチジン・ベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩、L-フェニルアラニン・エチルエステル塩酸塩、L-フェニルアラニン・t-ブチルエステル塩酸塩、L-フェニルアラニン・シクロペンチルエステル塩酸塩、L-チロシン・エチルエステル・塩酸塩、L-α-ベンジル-チロシン・メチルエステル塩酸塩、L-トリプトファン・メチルエステル塩酸塩、L-プロリン・メチルエステル塩酸塩、L-プロリン・シクロヘキシルエステル、p-トルエンスルホン酸塩、L-チオプロリン・メチルエステル塩酸塩、L-チオプロリン・t-ブチルエステル塩酸塩、L-アゼチジン・メチルエステル塩酸塩、L-ピペリジン-2-カルボン酸・エチルエステル塩酸塩、D, L-ピペリジン-2-カルボン酸・メチルエステル塩酸塩、L-ピペリジン-3-カルボン酸・エチルエステル塩酸塩、D, L-ピペリジン-3-カルボン酸・エチルエステル塩酸塩、ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル塩酸塩、L-ホモフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩、L-フェニルグリシン・メチルエステル塩酸塩、ザルコシン・メチルエステル塩酸塩、L-s-ベンジル-ホモセリン・エチルエステル塩酸塩、L-s-ベンジル-ホモシステイン・エチルエステル塩酸塩、2, 3, 4-デヒドロプロリン・メチルエステル塩酸塩、2-アミノ-2-エチル-酪酸・メチルエステル・塩酸塩、2-アミノ-2-n-プロピルペンタン酸・メチルエステル塩酸塩、1-アミノ-シクロペンタンカルボン酸・エチルエステル塩酸塩、1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸・エチルエステル塩酸塩、1-アミノ-シクロヘプタンカルボン酸・エチルエステル塩酸塩、2-アミノ安息香酸エチル、3-アミノ安息香酸エチル、4-アミノ安息香酸エチル、N-メチル-2-アミノ安息香酸エチル、2-アミノ-3-メチル安息香酸メチル、2-アミノ-6-メチル安息香酸メチル、2-クロロ-4-アミノ安息香酸メチル、グリシン・ピロリジンアミド、L-アラニン・アゼチジンアミド、β-アラニン・ピロリジンアミド、L-ノルバリン・チアゾリジンアミド、L-バリン・ピロリジンアミド、L-バリン・チアゾリジンアミド、L-ロイシン・ピペリジンアミド、L-ロイシン・モルホリンアミド、L-イソロイシン・3, 4-デヒドロピロリジンアミド、L-ノルロイシン・アゼチジンアミド、L-α-ベンジルセリン・チアゾリジンアミド、L-アスパラギン・ピロリジンアミド、L-グルタミン・ピペリジンアミド、L-s-エチルシステイン・チオモルホリンアミド、L-s-ベンジルシステイン・ピペリジンアミド、L-メチオニン・ピロリジンアミド、L-アルギニン・チアゾリジンアミド、L-フェニ

29

ルアラニン・アゼチジンアミド、L-α-ベンジルチロ
 ニン・モルホリンアミド、L-トリプトファン・ピロリ
 ジンアミド、L-プロリン・ピロリジンアミド、L-プ
 ロリン・ピロリジンアミド、L-チオプロリン・ピロリ
 ジンアミド、L-チオプロリン・チアゾリジンアミド、
 L-アゼチジン・ピペリジンアミド、L-ピペリジン
 -2-カルボン酸・チオモルホリンアミド、ピペリジン
 -1-カルボン酸・ピロリジンアミド、L-ホモフェニル
 アラニン・チアゾリジンアミド、ザルコシン・アゼチジ
 ンアミド、L-α-ベンジルーホモシステイン・3, 4
 -デヒドロピロリジンアミド、2-アミノイソ酪酸・モ
 ルホリンアミド、2-アミノシクロペンタンカルボン酸
 ・チアゾリジンアミド、2-アミノシクロヘプタンカル
 ボン酸・ピロリジンアミド、L-アラニン-L- (2-
 メトキシカルボニル) -ピロリジンアミド、L-バリン
 -L- (2-ヒドロキシメチル) ピロリジンアミド、L
 -バリン-L- (4-メトキシカルボニル) チアゾリジ
 ンアミド、L-ロイシン-L- (2-ヒドロキシメチ
 ル) ピロリジンアミド、L-γ-エチルシステイン-L
 - (2-メトキシカルボニル) アゼチジンアミド、L-
 フェニルアラニン-L- (2-メトキシカルボニル) ピ
 ペリジンアミド、L-チロシン-L- (4-ヒドロキシメチ
 ル) ピペリジンアミド、L-メチオニン-L- (2-ヒ
 ドロキシメチル) ピロリジンアミド、L-プロリン-L
 - (4-エトキシカルボニル) チアゾリジンアミド、L
 -チオプロリン-L- (2-メトキシカルボニル) アゼ
 チジンアミド、2-アミノイソ酪酸-L- (3-ヒドロ
 キシメチル) モルホリンアミド、1-アミノシクロヘ
 キサンカルボン酸-L- (2-メトキシカルボニル) -
 3, 4-デヒドロピロリジンアミド、などを挙げるこ
 とができる。

【0017】本反応を行なうにあたっては、前記式2
 のE¹と前記式3のE²が相異なって水素原子又はカ
 ルボキシル基である化合物を原料として用いる場合には
 縮合剤として

(反応2)



【0023】式中E¹は水酸基又は水素原子を表わし、
 E²は水素原子を表わし、A、B、C、W、X、Y及び
 Zは前記と同じである。

【0024】本反応は、前記式4で表わされる化合物
 ・前記式5で表わされる化合物を縮合剤の存在下反応
 させることにより、前記式1で表わされる化合物を製
 造するものである。

30

*・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カ
 ルボジイミド塩酸塩 (EDC)
 ・ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)
 ・1-ヒドロキシベンズトリアゾール共存下のジシクロ
 ヘキシルカルボジイミド
 ・N-ヒドロキシスクシンイミド共存下のジシクロヘキ
 シルカルボジイミド
 ・クロロ炭酸エチル
 ・クロロ炭酸イソブチル
 ・塩化2, 6-ジクロロベンゾイル
 ・塩化ピバロイル
 ・塩化メタンスルホニル
 ・塩化4-メチルベンゼンスルホニル
 などを使用することができる。

【0018】更に本反応を行なうにあたっては、前記式
 2のE¹と前記式3のE²が同一で水素原子である
 化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として

・カルボニルジイミダゾール
 ・クロロ炭酸フェニル
 ・ビス(4-ニトロフェニル) カルボナート
 などを使用することができる。

【0019】いずれの場合においても、反応は溶媒中で
 行うことが望ましく、用いることのできる溶媒としては
 ジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロ
 フラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジク
 ロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼ
 ン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメ
 チルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することがで
 きる。

【0020】また、反応は30℃～20℃において円
 滑に進行するものである。

【0021】(反応2)

【0022】

【化3】

*

【0025】本反応に用いることのできる前記式4で
 表わされる化合物としては例えば、N-(1-ベンジル
 オキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-グ
 リシン

N-(4-ベンジロキシカルボニル-ピペリジン-1
 -カルボニル)-グリシン

50 N-(1-ベンジロキシカルボニル-ピペリジン-4

10

30

30

40

56

N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキササン-4-カルボニル) -グリシン
N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキササン-4-カルボニル) -グリシン
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベラジン-4-カルボニル) -グリシン
N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベラジン-1-カルボニル) -グリシン
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベラジン-4-カルボニル) -グリシン
N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキササン-1-カルボニル) -グリシン
N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキササン-1-カルボニル) -グリシン
L-N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-1-カルボニル) -アラニン
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキササン-4-カルボニル) -アラニン
N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキササン-4-カルボニル) -アラニン
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビベラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビベラジン-1-カルボニル) -アラニン
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビベラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキササン-1-カルボニル) -アラニン
N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキササン-1-カルボニル) -アラニン
N- (1-シンナモイル-ビベラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (4-シンナモイル-ビベラジン-1-カルボニル) -アラニン
N- (1-シンナモイル-ビベラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキササン-1-カルボニル) -アラニン
N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキササン-1-カルボニル) -アラニン
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビベラジン-4-カルボニル) -アラニン
N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ビベラジン-1-カルボニル) -アラニン
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビベラジン-4-カルボニル) -アラニン

10

20

30

45

50

N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -バリリン
N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -バリリン
N- (1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル) -バリリン
N- (4-シンナモイル-ピペラジン-1-カルボニル) -バリリン
N- (1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル) -バリリン
N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-1-カルボニル) -バリリン
N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-1-カルボニル) -バリリン
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ピペラジン-4-カルボニル) -バリリン
N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ピペラジン-1-カルボニル) -バリリン
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ピペラジン-4-カルボニル) -バリリン
N- (トランス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -バリリン
N- (シス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -バリリン
N- (1- (2-ナフトイル) -ピペラジン-4-カルボニル) -バリリン
N- (4- (2-ナフトイル) -ピペラジン-1-カルボニル) -バリリン
N- (1- (2-ナフトイル) -ピペラジン-4-カルボニル) -バリリン
N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -バリリン
N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -バリリン
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペラジン-4-カルボニル) -バリリン
N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペラジン-1-カルボニル) -バリリン
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペラジン-4-カルボニル) -バリリン
N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサ-4-カルボニル) -バリリン
N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサ-4-カルボニル) -バリリン
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラジン-4-カルボニル) -バリリン
N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラジン-1-カルボニル) -バリリン
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラジン-4-カルボニル) -バリリン

36

10

30

30

40

50

N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサ
 サン-1-カルボニル) -イソロイシン
 N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサ
 ン-1-カルボニル) -イソロイシン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベラジ
 ン-4-カルボニル) -イソロイシン
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジ
 ン-1-カルボニル) -イソロイシン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジ
 ン-4-カルボニル) -イソロイシン
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -
 シクロヘキサ-4-カルボニル) -イソロイシン
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シク
 ロヘキサ-4-カルボニル) -イソロイシン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベラ
 ジン-4-カルボニル) -イソロイシン
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベリ
 ジン-1-カルボニル) -イソロイシン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベリ
 ジン-4-カルボニル) -イソロイシン
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ
 ル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -イソロイシ
 ン
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル)
 シクロヘキサ-1-カルボニル) -イソロイシン
 L-N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジ
 ン-4-カルボニル) -メチオニン
 N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-1
 -カルボニル) -メチオニン
 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-4
 -カルボニル) -メチオニン
 N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シク
 ロヘキサ-4-カルボニル) -メチオニン
 N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘ
 キサン-4-カルボニル) -メチオニン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビベラジン
 -4-カルボニル) -メチオニン
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビベリジン
 -1-カルボニル) -メチオニン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビベリジン
 -4-カルボニル) -メチオニン
 N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -
 シクロヘキサ-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シク
 ロヘキサ-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (1-シンナモイル-ビベラジン-4-カルボニ
 ル) -メチオニン
 N- (4-シンナモイル-ビベリジン-1-カルボニ
 ル) -メチオニン
 N- (1-シンナモイル-ビベリジン-4-カルボニ
 ル) -メチオニン

N- (1-メチオニル)
 N- (トランス-4-シナモイル-シクロヘキサン-
 1-カルボニル) -メチオニン
 N- (シス-4-シナモイル-シクロヘキサン-1-
 カルボニル) -メチオニン
 N- (1- (2-クロロシナモイル) -ビベラジン-
 4-カルボニル) -メチオニン
 N- (4- (2-クロロシナモイル) -ビベリジン-
 1-カルボニル) -メチオニン
 N- (1- (2-クロロシナモイル) -ビベリジン-
 1-カルボニル) -メチオニン
 N- (トランス-4- (2-クロロシナモイル) -シ
 クロヘキサン-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (シス-4- (2-クロロシナモイル) -シクロ
 ヘキサン-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビベラジン-4-カル
 ボニル) -メチオニン
 N- (4- (2-ナフトイル) -ビベリジン-1-カル
 ボニル) -メチオニン
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビベリジン-4-カル
 ボニル) -メチオニン
 N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキ
 サン-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン
 1-カルボニル) -メチオニン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベラジン
 4-カルボニル) -メチオニン
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジン
 1-カルボニル) -メチオニン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジン
 4-カルボニル) -メチオニン
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -
 シクロヘキサン-4-カルボニル) -メチオニン
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シク
 ロヘキサン-4-カルボニル) -メチオニン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベラ
 ジン-4-カルボニル) -メチオニン
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベリ
 ジン-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベリ
 ジン-4-カルボニル) -メチオニン
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ
 ル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -
 シクロヘキサン-1-カルボニル) -メチオニン
 N- (1- (N-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジン
 4-カルボニル) -プロリン
 N- (4- (N-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-1
 -カルボニル) -プロリン
 N- (1- (N-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-4

-カルボニル) -プロリン
 N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シク
 ロヘキサン-4-カルボニル) -プロリン
 N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘ
 キサン-4-カルボニル) -プロリン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビベラジン
 4-カルボニル) -プロリン
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビベリジン
 1-カルボニル) -プロリン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビベリジン
 4-カルボニル) -プロリン
 N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -
 シクロヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
 N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シク
 ロヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
 N- (1-シナモイル-ビベラジン-4-カルボニ
 ル) -プロリン
 N- (4-シナモイル-ビベリジン-1-カルボニ
 ル) -プロリン
 N- (1-シナモイル-ビベリジン-4-カルボニ
 ル) -プロリン
 N- (トランス-4-シナモイル-シクロヘキサン-
 1-カルボニル) -プロリン
 N- (シス-4-シナモイル-シクロヘキサン-1-
 カルボニル) -プロリン
 N- (1- (2-クロロシナモイル) -ビベラジン-
 4-カルボニル) -プロリン
 N- (4- (2-クロロシナモイル) -ビベリジン-
 1-カルボニル) -プロリン
 N- (1- (2-クロロシナモイル) -ビベリジン-
 4-カルボニル) -プロリン
 N- (トランス-4- (2-クロロシナモイル) -シ
 クロヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
 N- (シス-4- (2-クロロシナモイル) -シクロ
 ヘキサン-1-カルボニル) -プロリン
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビベラジン-4-カル
 ボニル) -プロリン
 N- (4- (2-ナフトイル) -ビベリジン-1-カル
 ボニル) -プロリン
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビベリジン-4-カル
 ボニル) -プロリン
 N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキ
 サン-1-カルボニル) -プロリン
 N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン
 1-カルボニル) -プロリン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベラジン
 4-カルボニル) -プロリン
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジン
 1-カルボニル) -プロリン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジン

4-カルボニル) - プロリン
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -
 シクロヘキサ-4-カルボニル) - プロリン
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シク
 ロヘキサ-4-カルボニル) - プロリン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラ
 ジン-4-カルボニル) - プロリン
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-1-カルボニル) - プロリン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-4-カルボニル) - プロリン
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ
 ル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) - プロリン
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -
 シクロヘキサ-1-カルボニル) - プロリン
 N- (1- (N-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジ
 ン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (4- (N-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジ
 ン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (N-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジ
 ン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (トランス-1- (N-ベンジルオキシカルボニル-シク
 ロヘキサ-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (シス-1- (N-ベンジルオキシカルボニル-シク
 ロヘキサ-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペラジ
 ン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジ
 ン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジ
 ン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -
 シクロヘキサ-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シク
 ロヘキサ-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニ
 ル) -チオプロリン
 N- (4- (シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニ
 ル) -チオプロリン
 N- (1- (シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニ
 ル) -チオプロリン
 N- (トランス-4- (シンナモイル-シクロヘキサ-
 1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (シス-4- (シンナモイル-シクロヘキサ-1-
 カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ピペラジ
 ン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ピペリジ
 ン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ピペリジ
 ン-4-カルボニル) -チオプロリン

4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (トランス-4- (2-クロロシンナモイル) -シ
 クロヘキサ-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (シス-4- (2-クロロシンナモイル) -シク
 ロヘキサ-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (2-ナフトイル) -ピペラジン-4-カル
 ボニル) -チオプロリン
 N- (4- (2-ナフトイル) -ピペリジン-1-カル
 ボニル) -チオプロリン
 N- (1- (2-ナフトイル) -ピペリジン-4-カル
 ボニル) -チオプロリン
 N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキ
 サ-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサ
 ン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペラジ
 ン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジ
 ン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジ
 ン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -
 シクロヘキサ-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シク
 ロヘキサ-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラ
 ジン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ
 ジン-4-カルボニル) -チオプロリン
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ
 ル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -チオプロリ
 ン
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル)
 シクロヘキサ-1-カルボニル) -チオプロリン
 N- (1- (N-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジ
 ン-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
 N- (4- (N-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジ
 ン-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
 N- (1- (N-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジ
 ン-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
 N- (トランス-1- (N-ベンジルオキシカルボニル-シク
 ロヘキサ-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
 N- (シス-1- (N-ベンジルオキシカルボニル-シク
 ロヘキサ-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペラジ
 ン-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジ
 ン-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸

N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリジン-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) -アミノシクロペンタンカルボン酸
10 N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
20 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペラジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
30 N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
0 N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペラジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸

N-〔(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

10 サンカルボン酸

N-（シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4-カルボニル）-1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N-(1-(3-フェニルプロピオン)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボ

20 N- (1 - (3 - フェニルプロピオニル) - ピペリジン

—4—カルボニル)—1—アミノシクロヘキサンカルボ
ン酸

N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -
シクロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロ
ヘキサンカルボン酸

30 ル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-シナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

X (トランス-4-シナモイル・シクロヘキサン
カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン

40-N (1-(2-クロロシナモイル)-ピペラジン-

4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N (4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-
1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン

N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-

4 カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン

N-（トランス-4-（2-クロロシナモイル）-シ
タリル）-L-プロリン 1-カルボレート 1 : アミノシクロヘ

1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 2680, 26

45

キサンカルボン酸

N-(シス-4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(2-ナフトイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-(2-ナフトイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(2-ナフトイル)-ビベリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

46

2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-シナモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-シナモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(2-クロロシナモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(2-クロロシナモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(1-(2-ナフトイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-酢酸

3-(1-(2-ナフトイル)-ビベラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-ベンジルオキシカルボニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-ベンジルオキシカルボニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-シナモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-シナモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(2-クロロシナモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(2-クロロシナモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

2-(4-(2-ナフトイル)-ビベリジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸
 3-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-酢酸
 3-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸
 2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-酢酸
 3-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸
 2-(4-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-1-カルボニル)-酢酸
 3-(4-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸
 トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸

シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(4-2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(4-2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸
 シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン

トランス-2-(4-(2-クロロシナモイル)-ピ
ペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン
酸

トランス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-
ピペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボ
ン酸

トランス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-
ピペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタン
カルボン酸

ン酸

シス-2-(4-2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

ポリ酸
シマ-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモヒ

トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸

トランス-2-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリ

E-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン)

E-3-(1-(3-フェニルプロピオニル-ピペラジ

E-3-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボ

ニル) - アクリル酸
E-3-(1-(2-クロロシンナモイル) - ビベ

52

521

521

53

ニー(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン
 1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 ニー(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン
 1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 ニー(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリ
 ジン-1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボ
 ン酸
 ニー(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリ
 ジン-1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボ
 ン酸
 ニー(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カル
 ボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 ニー(4-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カル
 ボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 ニー(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラ
 ジン-4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボ
 ン酸
 ニー(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラ
 ジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボ
 ン酸
 ニー(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 ニー(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-
 カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 ニー(4-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-1-
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸
 ニー(4-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-1-
 カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸
 グリシン-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン
 アミド塩酸塩
 グリシン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモピペラ
 ジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン
 アミド塩酸塩
 グリシン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモピペリ
 ジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラ
 ジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモピ
 ペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリ
 ジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモピ
 ペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-シナモイル-ピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-シナモイル-ホモピペラジンアミド塩
 酸塩
 グリシン-4-シナモイル-ピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-シナモイル-ホモピペリジンアミド塩
 酸塩

54

グリシン-1-(2-クロロシナモイル)-ピペラジ
 ンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(2-クロロシナモイル)-ホモピペ
 ラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(2-クロロシナモイル)-ピペリジ
 ンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(2-クロロシナモイル)-ホモピペ
 リジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(2-ナフトイル)-ピペラジンアミド
 塩酸塩
 グリシン-1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジンア
 ミド塩酸塩
 グリシン-4-(2-ナフトイル)-ピペリジンアミド
 塩酸塩
 グリシン-4-(2-ナフトイル)-ホモピペリジンア
 ミド塩酸塩
 グリシン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラ
 ジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモピ
 ペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリ
 ジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモピ
 ペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ
 ル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピ
 ペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホ
 モピペラジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピ
 ペリジンアミド塩酸塩
 グリシン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホ
 モピペリジンアミド塩酸塩
 L-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジ
 ンアミド塩酸塩
 L-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモピペ
 ラジンアミド塩酸塩
 L-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジ
 ンアミド塩酸塩
 L-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモピペ
 リジンアミド塩酸塩
 L-バリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペ
 ラジンアミド塩酸塩

20

24

30

40

50

D-パリン-4-（4-メチルベンゼンスルホニル）-
 ビベリジンアミド塩酸塩
 L-パリン-4-（4-メチルベンゼンスルホニル）-
 ホモビベリジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジ
 ンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビベ
 ラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジ
 ンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビベ
 リジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-（3-フェニルプロピオニル）-ビベ
 ラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-（3-フェニルプロピオニル）-ホモ
 ビベラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-（3-フェニルプロピオニル）-ビベ
 リジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-（3-フェニルプロピオニル）-ホモ
 ビベリジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-シンナモイル-ビベラジンアミド塩酸
 塩
 D-パリン-1-シンナモイル-ホモビベラジンアミド
 塩酸塩
 D-パリン-4-シンナモイル-ビベリジンアミド塩酸
 塩
 D-パリン-4-シンナモイル-ホモビベリジンアミド
 塩酸塩
 D-パリン-1-（2-クロロシンナモイル）-ビベラ
 ジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-（2-クロロシンナモイル）-ホモビ
 ベラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-（2-クロロシンナモイル）-ビベリ
 ジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-（2-クロロシンナモイル）-ホモビ
 ベリジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-（2-ナフトイル）-ビベラジンアミ
 ド塩酸塩
 D-パリン-1-（2-ナフトイル）-ホモビベラジン
 アミド塩酸塩
 D-パリン-4-（2-ナフトイル）-ビベリジンアミ
 ド塩酸塩
 D-パリン-4-（2-ナフトイル）-ホモビベリジン
 アミド塩酸塩
 D-パリン-1-（N-ベンジルカルバモイル）-ビベ
 ラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-1-（N-ベンジルカルバモイル）-ホモ
 ビベラジンアミド塩酸塩
 D-パリン-4-（N-ベンジルカルバモイル）-ビベ
 リジンアミド塩酸塩

10

32

30

40

50

1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナフトイル)-ビベラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナフトイル)-ホモビベラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナフトイル)-ビベリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナフトイル)-ホモビベリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビベラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビベリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビベリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビベリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビベリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビベリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビベラジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベリジンアミド塩酸塩
 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビベリジンアミド塩酸塩
 1-ブロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジンアミド塩酸塩
 1-ブロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビベラジンアミド塩酸塩
 1-ブロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジンアミド塩酸塩
 1-ブロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビベリジンアミド塩酸塩
 1-ブロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビベラジンアミド塩酸塩
 1-ブロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモビベラジンアミド塩酸塩

40

.50

62

L-チオプロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビペ
 ラジニアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(2-ナフトイル)-ビペリジ
 ンアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(2-ナフトイル)-ホモビペ
 ラジニアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-
 ビペラジニアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-
 ホモビペラジニアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-
 ビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-
 ホモビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ホモビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル
 バモイル)-ホモビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ビペラジニアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ホモビペラジニアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ビペリジニアミド塩酸塩
 L-チオプロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ
 ル)-ホモビペリジニアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビ
 ペラジニアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホ
 モビペラジニアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビ
 ペリジニアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホ
 モビペリジニアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-
 ビペラジニアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-
 ホモビペラジニアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-
 ビペリジニアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-
 ホモビペリジニアミド塩酸塩
 D-チオプロリン-1-シナモイル-ビペラジニアミ
 ド塩酸塩
 D-チオプロリン-1-シナモイル-ホモビペラジニ
 アミド塩酸塩

1-チオブポリン-4-シンナモイル-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-4-シンナモイル-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-1-(2-ナフトイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-1-(2-ナフトイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-4-(2-ナフトイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-4-(2-ナフトイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-1-(4-メチルベンゼンスルホン酸)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-1-(4-メチルベンゼンスルホン酸)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-4-(4-メチルベンゼンスルホン酸)-ピペリジンアミド塩酸塩
 1-チオブポリン-4-(4-メチルベンゼンスルホン酸)-ホモピペリジンアミド塩酸塩
 などを挙げる事ができる。又本反応に用いることのできる前記式化5で表わされる化合物としては例えば、
 メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、i-ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-ペンチルアルコール、ネオヘ

ンチルアルコール、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプチルアルコール、n-オクチルアルコール、n-ノニルアルコール、n-デシルアルコール、シクロプロピルアルコール、シクロブチルアルコール、シクロペンチルアルコール、シクロヘキシルアルコール、シクロペンチルメチルアルコール、シクロヘキシルメチルアルコール、シクロヘプチルアルコール、アリルアルコール、クロチルアルコール、シンナミルアルコール、ベンジルアルコール、2-シクロヘキセノール、フェノール、1-ナフトール、2-ナフトール、アゼチジン、ピロリジン、チアゾリジン、3,4-デヒドロピロリジン
 10 ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン
 L-2-エトキシカルボニルアゼチジン
 3-エトキシカルボニルアゼチジン
 L-2-ヒドロキシメチルアゼチジン
 3-ヒドロキシメチルアゼチジン
 L-2-エトキシカルボニルピロリジン
 L-3-エトキシカルボニルピロリジン
 L-2-ヒドロキシメチルピロリジン
 L-3-ヒドロキシメチルピロリジン
 20 L-2-エトキシカルボニルチアゾリジン
 L-4-エトキシカルボニルチアゾリジン
 L-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン
 L-4-ヒドロキシメチルチアゾリジン
 L-2-エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリジン
 3-エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリジン
 L-2-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジン
 3-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジン
 L-2-メトキシカルボニル-ピペリジン
 L-3-メトキシカルボニル-ピペリジン
 4-メトキシカルボニル-ピペリジン
 L-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン
 L-3-ヒドロキシメチル-ピペリジン
 4-ヒドロキシメチル-ピペリジン
 L-3-メトキシカルボニル-モルホリン、L-3-メトキシカルボニルチオモルホリン
 L-3-ヒドロキシメチル-モルホリン、L-3-ヒドロキシメチルチオモルホリン
 40 などを挙げる事ができる。
 【0026】本反応を行なうにあたっては、前記式化4のE'が水酸基である化合物と、前記式化5のE'が水酸基である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として
 ・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド塩酸塩(EDC)
 ・シクロヘキシルカルボジイミド(DCC)
 ・1-ヒドロキシベンズトリアゾール共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド

・N-ヒドロキシスクシンイミド共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド

・クロロ炭酸エチル

・クロロ炭酸イソブチル

・塩化2, 6-ジクロロベンゾイル

・塩化ピバロイル

・塩化メタスルホン

・塩化4-メチルベンゼンスルホン

などを使用することができる。

【0027】更に本反応を行なうにあたっては、前記式4のEと前記式5のEが同一で水素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として

縮合剤(E¹, E²)が同一で水素原子)

・カルボニルジイミダゾール

・クロロ炭酸フェニル

・ビス(4-ニトロフェニル)カルボナート

などを使用することができる。

【0028】いずれの場合の反応においても、反応は溶媒中で行なうことが望ましく、用いることのできる溶媒としてはジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することができる。又、反応は30℃でないし-20℃において円滑に進行するものである。

【0029】尚、前記化1におけるCに置換基を有する場合、適宜処理することにより、目的とするアシル誘導体へ導くことができる。例えば、前記化1におけるCにアルコキシカルボニル基を有する場合、水素化ボウ素リチウム等、一般に還元反応に用いられる還元剤を用いてアルコール体へ導き、更にアルコール体をピリジンで酸化(オウ酸体等、一般に酸化反応に用いられる酸化剤を用いてアルデヒド体へ導くことができる。又、前記化1におけるWにα-ベンジルシステイン残基を有する場合、過酸化水素等の酸化剤を用いて、対応するスルホキサイドへ導き、更に、炭酸カリウム等の塩基を用いてデヒドロアラニン残基へ導くことができる。

【0030】参考例1 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-2-カルボン酸
D, L-2-ピペリジincarボン酸(5.5g)を2N-水酸化ナトリウム溶液(25ml)に溶解し、氷冷撹拌下にベンジルオキシカルボニルクロリド-33%トルエン溶液(25ml)および2N-水酸化ナトリウム溶液(25ml)を同時に滴下し、さらに室温にて2時間撹拌したのち反応溶液をエーテルで2回洗浄し、水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし酢酸エチルで2回抽出した。水層に有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより標記化合物を得た(7.98g)。

【0031】NMR(δ, CDCl₃) : 7.25~7.43(m, 5H), 5.05~5.20(m, 2H), 3.90~4.35(m, 2H), 2.88~3.25(m, 2H), 2.45~2.60(m, 1H), 2.03~2.15(m, 1H), 1.40~1.80(m, 3H)

参考例2 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペリジン-3-カルボン酸

D, L-2-ピペリジン-3-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(10.71g)。

【0032】NMR(δ, CDCl₃) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.17(s, 2H), 4.85~5.05(m, 1H), 4.00~4.19(m, 1H), 2.93~3.15(m, 1H), 2.15~2.35(m, 1H), 1.20~1.80(m, 3H)

参考例3 1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペリジン-4-カルボン酸

2-ピペリジン-4-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(50.35g)。

【0033】NMR(δ, CDCl₃) : 7.25~7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.00~4.23(m, 2H), 2.85~3.05(m, 2H), 2.52(t, 10.8Hz, 3.9Hz, 1H), 1.80~2.03(m, 2H), 1.55~1.80(m, 2H)

参考例4 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-アゼチジン-2-カルボン酸

既知の方法(Agr. Biol. chem vol37 No3, 049(1973))に従って合成したD, L-アゼチジン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(9.87g)

【0034】NMR(δ, CDCl₃) : 7.30~7.43(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.75~4.90(m, 1H), 3.90~4.10(m, 2H), 2.40~2.65(m, 2H)

参考例5 L-1-ベンジルオキシカルボニル-アゼチジン-2-カルボン酸L-アゼチジン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た。収量(1.96g)

NMR(δ, CDCl₃) : 7.30~7.43(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.75~4.90(m, 1H), 3.90~4.10(m, 2H), 2.40~2.65(m, 2H)

参考例6 2-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル・塩酸塩

2-ピペリジン-4-カルボン酸(25g)をエタノール(200ml)に懸濁し、氷冷撹拌下に塩化チオニル(28.9ml)を滴下し、室温で18時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残留物をエタノールに溶解し、エーテルを加え析出する結晶を濾取し、乾燥し標記化合物を得た(36.3g)。

【0035】NMR(δ, CDCl₃) : 4.18(g, 7.1Hz, 2H), 3.30~3.45(m, 2H), 2.99~3.14(m, 2H), 2.57~2.78(m, 1H), 2.05~2.30(m, 4H), 1.27(t, 7.1Hz, 3H)

参考例7 1-シクロペンタンカルボニル-2-ピペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物(5.8g)を塩化メチレン(100ml)に溶解

1. 氷冷撹拌下にトリエチルアミン(6.57g)を加え、次いでシクロペンタンカルボニルクロリド(5.2g)を滴下した。18時間撹拌後反応溶液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃溶液飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下撹拌しながら水酸化ナトリウム(1.3g)の水溶液を加え2時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし酢酸エチルで抽出(2回)、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(5.9g)。

【0036】NMR (δ , CDCl₃) : 4.30~4.55(m, 1H), 3.80~4.10(m, 1H), 2.70~3.25(m, 3H), 2.59 (t, 10.6Hz, 4.1Hz, 1H), 1.40~2.05(m, 12H)

参考例8 1-(チオフェン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸

チオフェン-2-カルボニルクロリドを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(4.44g)。

【0037】NMR (δ , CDCl₃) : 7.43~7.48(m, 1H), 7.25~7.33(m, 1H), 7.03~7.08(m, 1H), 4.21~4.45(m, 2H), 3.05~3.29(m, 2H), 2.67 (t, 10.5Hz, 4.1Hz, 1H), 1.95~2.09(m, 2H), 1.72~1.87(m, 2H)

参考例9 1-ベンゾイル-ピペリジン-4-カルボン酸

塩化ベンゾイルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(10.1g)。NMR (δ , CDCl₃) : 7.35~7.45(m, 5H), 4.40~4.70(m, 1H), 3.60~3.90(m, 1H), 2.95~3.16(m, 2H), 2.63 (t, 10.6Hz, 4.1Hz, 1H), 1.60~2.15(m, 4H)

参考例10 1-(N-フェニルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

イソシアヌ酸フェニルエステルを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(5.73g)。

【0038】NMR (δ , CDCl₃) : 7.20~7.37(m, 4H), 6.97~7.04(m, 1H), 4.02~4.15(m, 2H), 2.95~3.10(m, 2H), 2.57 (t, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.90~2.02(m, 2H), 1.58~1.75(m, 2H)

参考例11 1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸

4-メチルベンゼンスルホニルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(13g)。

【0039】NMR (δ , CDCl₃) : 7.64 (d, 8.3Hz, 2H), 7.33 (d, 7.9Hz, 2H), 3.60~3.70(m, 2H), 2.44~2.53(m, 3H), 2.10~2.53(m, 2H), 2.29 (t, 10.7Hz, 4.0Hz, 1H), 1.75~2.05(m, 1H)

参考例12 1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-プロリル)-ピペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物(2.78g)をテトラヒドロフランに懸濁し、氷冷下撹拌にトリエチルアミン(2.91g)及び1-N

-ベンジルオキシカルボニルプロリンP-ニトロフェニルニステル(4.44g)を加えた。18時間撹拌後溶媒を減圧下留去し、残留物を酢酸エチル-1N-塩酸に溶解した。有機層を分散したのち、有機層を10%-炭酸ナトリウム溶液で6回、水次いで飽和食塩水で洗浄し、残留物をシリカゲル-カラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、N-(1-N-ベンジルオキシカルボニルプロリル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(4.03g)。

【0040】このようにして得たエステル体(3.2g)をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下撹拌しながら水酸化ナトリウム(658mg)の水溶液を加え2時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後標記化合物を得た(2.51g)。

【0041】NMR (δ , CDCl₃) : 7.20~7.42(m, 5H), 4.97~5.26(m, 2H), 3.45~4.86(m, 5H), 1.30~3.40(m, 11H)

参考例13 1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-チオプロリル)-ピペリジン-4-カルボン酸

1-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリン(3.17g)及びN-ヒドロキシコハク酸イミド(1.36g)を塩化メチレン(150ml)に溶解し、氷冷撹拌下にジシクロヘキシルカルボジイミド(2.45g)の塩化メチレン溶液を滴下し、30分撹拌後室温でさらに2時間撹拌した。氷冷下反応液に参考例6で得られた化合物(2.30g)及びトリエチルアミン(2.4g)を加え18時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、N-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-チオプロリル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(3.12g)。

【0042】このようにして得たエステル体(2.3g)を参考例11に準ずる方法で加水分解を行ない標記化合物を得た(1.67g)。

【0043】NMR (δ , CDCl₃) : 7.11~7.45(m, 5H), 5.00~5.30(m, 2H), 3.23~3.40(m, 1H), 3.00~3.18(m, 1H)

参考例14 1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボン酸

クロロ炭酸エチルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(6.10g)。

【0044】NMR (δ , CDCl₃) : 4.14 (q, 7.1Hz, 2H), 3.98~4.23(m, 2H), 2.80~3.00(m, 2H), 2.51 (t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.87~2.00(m, 2H), 1.56~1.75(m, 2H), 1.26 (t, 7.1Hz, 3H)

参考例15 1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペリ

ジエン-4-カルボン酸

ブチル・ジカルボナートを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (8.68g)。

【0045】NMR (δ , CDCl_3) : 3.90~4.15(m, 2H), 2.77~2.94(m, 2H), 2.49(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.85~1.97(m, 2H), 1.56~1.73(m, 2H), 1.46(s, 3H)

参考例16 1-アセチル-ビペリジン-4-カルボン酸

無水酢酸を用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (0.14g)。

【0046】NMR (δ , CDCl_3) : 4.34~4.46(m, 1H), 3.74~3.87(m, 1H), 3.10~3.23(m, 1H), 2.80~2.93(m, 1H), 2.59(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 2.12(s, 3H), 1.91~2.05(m, 2H), 1.59~1.80(m, 2H)

参考例17 1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

イソシアン酸ベンジルエステルを用い参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た (5.94g)。

【0047】NMR (δ , CD_3OD) : 7.17~7.38(m, 5H), 4.35(s, 2H), 3.87~4.05(m, 2H), 2.84~3.04(m, 2H), 2.52(tt 11.0Hz 4.0Hz, 1H), 1.80~1.99(m, 2H), 1.45~1.83(m, 2H)

参考例18 1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボン酸

3-フェニルプロピオニルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (15.73g)。

【0048】NMR (δ , CDCl_3) : 7.10~7.40(m, 5H), 4.35~4.54(m, 1H), 3.65~3.88(m, 1H), 2.97(t 8.0Hz, 2H), 2.64(t 8.0Hz, 2H), 2.40~3.15(m, 3H), 1.75~2.08(m, 2H), 1.45~1.75(m, 2H)

参考例19 1-シナモイル-ビペリジン-4-カルボン酸

ビペリジン-4-カルボン酸 (4.65g) を 2N-NaOH (18ml) に溶解し、氷冷下撹拌しながら、塩化シナモイル (5.0g) および 2N-NaOH (18ml) を同時に加えた。1時間撹拌後反応液をエーテルで2回洗浄し、水層に濃塩酸を加え酸性 (pH=1) にした。析出した結晶を濾取、水洗後エタノールから再結晶し、標記化合物を得た (6.539g)。mp 189.5~191.1°C

NMR (δ , CD_3OD) : 7.59~7.64(m, 2H), 7.55(d 15.6Hz, 1H), 7.32~7.44(m, 3H), 7.15(d 15.6Hz, 1H), 4.38~4.48(m, 1H), 4.15~4.25(m, 1H), 3.25~3.40(m, 1H), 2.93~3.06(m, 1H), 2.64(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.94~2.08(m, 2H), 1.56~1.75(m, 2H)

参考例20 1-フェニルアセチル-ビペリジン-4-カルボン酸

フェニルアセチルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (11.28g)。

【0049】NMR (δ , CDCl_3) : 7.20~7.37(m, 5H), 4.34~4.47(m, 1H), 3.70~3.86(m, 1H), 3.75(s, 2

H), 3.00~3.15(m, 1H), 2.81~2.97(m, 1H), 2.52(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.35~2.00(m, 4H)

参考例21 1-(4-フェニルブチリル)-ビペリジン-4-カルボン酸

4-フェニルブチリルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (20.6g)。

【0050】NMR (δ , CDCl_3) : 7.14~7.33(m, 5H), 4.32~4.49(m, 1H), 3.64~3.80(m, 1H), 2.97~3.15(m, 1H), 2.74~2.93(m, 1H), 2.67(t 7.5Hz, 2H), 2.56(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 2.34(t 7.6Hz, 2H), 1.96(t 7.6Hz, 2H), 1.85~2.03(m, 2H), 1.57~1.73(m, 2H)

参考例22 1-(2-クロロシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

2-クロロシナモイルクロリドを用い参考例19に準ずる方法で標記化合物を得た (14.98g)。

【0051】NMR (δ , CDCl_3) : 7.98(d 15.5Hz, 1H), 7.20~7.63(m, 4H), 6.86(d 15.5Hz, 1H), 4.35~4.60(m, 1H), 3.95~4.15(m, 1H), 2.85~3.38(m, 2H), 2.67(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.20~2.10(m, 4H)

参考例23 1-(3-クロロシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

3-クロロシナモイルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (12.54g)。

【0052】NMR (δ , CDCl_3) : 7.60(d 15.5Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.23~7.43(m, 3H), 6.88(d 15.4Hz, 1H), 4.35~4.60(m, 1H), 3.90~4.20(m, 1H), 2.90~3.42(m, 2H), 2.67(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.92~2.12(m, 2H), 1.68~1.88(m, 2H)

参考例24 1-(4-クロロシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

4-クロロシナモイルクロリドを用い参考例19に準ずる方法で標記化合物を得た (11.61g)。

【0053】NMR (δ , CDCl_3) : 7.62(d 15.4Hz, 1H), 7.41~7.50(m, 2H), 7.30~7.40(m, 2H), 6.85(d 15.4Hz, 1H), 4.35~4.62(m, 1H), 3.90~4.15(m, 1H), 2.90~3.40(m, 2H), 2.65(tt 11.5Hz 3.8Hz, 1H), 1.95~2.10(m, 2H), 1.68~1.85(m, 2H)

参考例25 1-(N-2-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

参考例6で得られる化合物 (7.49g) をクロロホルム (100ml) に溶解し、氷冷撹拌下にトリエチルアミン (10.8ml) を加え、次いでイソシアン酸2-クロロフェニルエステル (4ml) を滴下し、氷冷下1時間さらに室温で1時間撹拌した。反応液を1N-塩酸、飽和 NaHCO_3 溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメタノール (50ml) に溶解し NaOH (2.2g) の水溶液を氷冷下加えたのち室温に戻し1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を水に溶解しエーテルで2回洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性に

1. 析出した結晶を濾取、水洗、さらに冷エタノール、エーテルで洗浄後、乾燥し標記化合物を得た (7g)。

【0054】NMR (δ , CDCl_3) : 8.16 (dd, 8.3Hz, 1.5H, 1H), 7.35 (dd, 8.0Hz, 1.5H, 1H), 7.22~7.30 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (dt, 1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 3.99~4.10 (m, 2H), 3.07~3.19 (m, 2H), 2.63 (tt, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.98~2.12 (m, 2H), 1.70~1.90 (m, 2H)

参考例26 1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸

イソシアヌ酸3-クロロフェニルエステルを用いて参考例25に準ずる方法で標記化合物を得た (9.03g)。

【0055】NMR (δ , CD_3OD) : 7.50 (t, 1.9Hz, 1H), 7.18~7.30 (m, 2H), 6.98 (dt, 7.5Hz, 1.9Hz, 1H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.12 (m, 2H), 2.57 (tt, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.90~2.02 (m, 2H), 1.58~1.74 (m, 2H)

参考例27 1-(N-4-クロロフェニルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸

イソシアヌ酸4-クロロフェニルエステルを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た (9.08g)。

【0056】NMR (δ , CD_3OD) : 7.30~7.40 (m, 2H), 7.20~7.30 (m, 2H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.10 (m, 2H), 2.57 (tt, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.89~2.02 (m, 2H), 1.57~1.75 (m, 2H)

参考例28 1-(1-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸

1-ナフトイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (13.58g)。

【0057】NMR (δ , CDCl_3) : 7.75~7.92 (m, 3H), 7.36~7.58 (m, 4H), 4.68~4.80 (m, 1H), 3.35~3.50 (m, 1H), 2.90~3.27 (m, 2H), 2.57~2.70 (m, 1H), 1.50~2.20 (m, 4H)

参考例29 1-(2-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸

2-ナフトイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (12.01g)。

【0058】NMR (δ , CDCl_3) : 7.80~8.97 (m, 4H), 7.45~7.65 (m, 3H), 4.40~4.75 (m, 1H), 3.60~4.00 (m, 1H), 3.00~3.20 (m, 2H), 2.65 (tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60~2.20 (m, 4H)

参考例30 N-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジ

無水ピペラジン(20.7g)を水(20ml)と酢酸(200ml)との混合溶媒に溶解し、攪拌しながらベンジルオキシカルボニルクロリド(30ml)を滴下した。室温で1夜攪拌後、反応液を濃塩酸(100ml)と水(100ml)を加えて、ジクロロメタンで3回洗浄した。水層を5.0%NaOH溶液を加えアルカリ性にし、ジクロロメタンで3回抽出した後、ジクロロメタン層を合わせて飽和 NaHCO_3 水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(23.94g)を得た。

【0059】NMR (δ , CDCl_3) : 7.27~7.43 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.48 (t, 5.1Hz, 4H), 2.70~2.93 (m, 4H), 1.90 (s, 1H)

参考例31 ピペリジン-4-カルボン酸ベンジルエステル・塩酸塩

参考例15で得られた化合物(7.5g)及び4-N, N'-ジメチルアミノピリジン(4.39g)をベンゼン(150ml)に溶解し、氷冷攪拌ジシクロヘキシルカルボジイミド(8.25g)を少量ずつ加えた。1時間攪拌下にベンジルアルコール(4.32g)のベンゼン(50ml)溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸飽和 NaHCO_3 溶液次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物を4N-塩化水素、酢酸エチル溶液に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後得られた結晶をエーテルで洗浄し、濾取、乾燥することにより標記化合物を得た (8.3g)。

【0060】NMR (δ , CD_3OD) : 7.30~7.40 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.31~3.45 (m, 2H), 3.05~3.15 (m, 2H), 2.79 (tt, J=10.5Hz, 4Hz, 1H), 2.10~2.25 (m, 2H), 1.85~2.00 (m, 2H)

参考例32 3-(ピロリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

無水コハク酸(10g)をテトラヒドロフラン(200ml)に溶解し、氷冷攪拌下にピロリジン(19ml)を滴下し、その後室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を1N-塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た (9.49g)。

【0061】NMR (δ , CDCl_3) : 9.10~11.0 (bs, 1H), 3.47 (dt, J=12Hz, 6Hz, 4H), 2.55~2.80 (m, 4H), 1.99 (quintet, J=6Hz, 2H), 1.88 (quintet, J=6Hz, 2H)

参考例33 3-(チアゾリジン-3-カルボニル)

プロピオン酸

チアゾリジンを用いて参考例32に準ずる方法で標記化合物を得た (11.53g)。

【0062】NMR (δ , CDCl_3) : 8.10~9.60 (bs, 1H), 4.54 (d, J=21Hz, 2H), 3.81 (dt, J=30Hz, 6Hz, 2H), 3.06 (dt, J=30Hz, 6Hz, 2H), 2.50~2.80 (m, 4H)

参考例34 E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-アクリル酸

フマル酸モノエチルエステル(9.7g)をクロロホルム(150ml)溶液に、氷冷下攪拌しながらジシクロヘキシルカルボジイミド(13.88g)のクロロホルム(50ml)溶液を滴下し、10分間攪拌後ピロリジン(5.6ml)のクロロホルム(50ml)溶液を滴下した。さらに室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下、濃縮して得られる残留物を酢酸エチルに溶解し(不溶物は濾去する)した。酢酸

エチル層を1N-塩酸、飽和NaHCO₃溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られたエステル体を参考例7に準ずる方法で加水分解を行い標記化合物を得た(2.65g)。

【0063】NMR(δ , CDCl₃): 7.30(d, J=15Hz, 1H), 6.88(d, J=15Hz, 1H), 3.45~3.55(m, 4H), 1.85~2.10(m, 4H)

参考例35 Z-(3-ピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸

無水マレイン酸を用いて参考例32に準ずる方法で標記化合物を得た(7.2g)。

【0064】NMR(δ , CDCl₃): 6.57(d, J=12Hz, 1H), 6.39(d, J=12Hz, 1H), 3.55~3.70(m, 4H), 1.95~2.15(m, 4H)

参考例36 L-バリンピロリジンアミド

L-N-(α -ブトキシカルボニル)-バリンN-ヒドロキシスクシンイミドエステル(6.28g)のクロロホルム(150ml)溶液に、水冷下攪拌下、ピロリジン(3.3ml)を滴下、室温で一晩攪拌した。反応液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液(2回)、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を4N-HCl-酢酸エチル(50ml)に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後得られた結晶を水に溶解し、氷10%Na₂CO₃溶液を加えアルカリ性としクロロホルムで3回抽出した。クロロホルム層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(3.2g)。

【0065】NMR(δ , CDCl₃): 3.40~3.60(m, 4H), 3.28(d, J=6Hz, 1H), 1.80~2.01(m, 5H), 1.72(bs, 1H), 0.96(t, d=9Hz, 6H)

参考例37 L-バリン-チアゾリジンアミド

L-N-(α -ブトキシカルボニル)-バリン(3.259g)をクロロホルムに溶解させ、塩水で-10℃に冷し、トリエチルアミン(2.31ml)、クロロ炭酸エチル(1.45ml)を順に加え、15分間攪拌した。続いてチアゾリジン(1.22ml)を加え、一夜攪拌する。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO₃溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層と無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-アセトン)で精製し、N-tert-ブチルオキシカルボニル-バリン-チアゾリジンアミド(2.3g)を得た。

【0066】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリン-チアゾリジンアミド(2.3g)を4N-HCl-酢酸エチルに溶解させ、30分間攪拌させた。反応終了後、反応溶液を減圧下に濃縮し、残留物を加え酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸で抽出した。次いで水層をNaHCO₃でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、クロロホルム

を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(0.56g)を得た。

【0067】NMR(δ , CDCl₃): 4.46~4.72(m, 2H), 3.68~4.02(m, 2H), 3.30~3.40(m, 1H), 2.95~3.14(m, 2H), 1.80~1.98(m, 1H), 1.65(bs, 2H), 0.99(d, 6.8Hz, 3H), 0.95(d, 6.7Hz, 3H)

参考例38 L-プロリンピロリジンアミド

L-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン・P-ニトロフェニルエステル(14.8g)のテトラヒドロフラン溶液に、水冷下攪拌しながらピロリジン(6.6ml)を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し1N-塩酸、10%-NaHCO₃溶液で4回、水、次いで飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメタノールに溶解し、10%パラジウムカーボン(950mg)を懸濁させ水素雰囲気下一夜攪拌した。反応液を濾液を減圧下濃縮し標記化合物を得た(5.17g)。

【0068】NMR(δ , CDCl₃): 3.70~3.80(m, 1H), 3.33~3.60(m, 4H), 3.10~3.27(m, 1H), 2.82(dt, 10.8Hz, 6.9Hz, 1H), 2.45~2.65(m, 1H), 1.59~2.17(m, 8H)

参考例39 L-バリン-L-プロリノール・塩酸塩

L-プロリノール(1.97ml)のクロロホルム溶液に、水冷下攪拌しながらL-N-(α -ブトキシカルボニル)-バリン-N-ヒドロキシスクシンイミド(6.29g)を加えた。一夜攪拌後さらに1-ヒドロキシベンズトリアゾール(3.06g)、L-プロリノール(0.4ml)及びN-メチルモホリン(4.4ml)を加えた。一夜攪拌後残留物を1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO₃、次いで飽和食塩水で洗浄した。次にクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物とシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノール-酢酸エチル)で精製し、L-tert-ブチルオキシカルボニル-バリン-L-プロリノール(2.67g)を得た。

【0069】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリン-L-プロリノール(2.67g)を4N-HCl-酢酸エチル(33ml)に溶解させ、30分間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、標記化合物(1.99g)を得た。

【0070】NMR(δ , CD₃OD): 4.35~4.48(m, 1H), 3.90~4.30(m, 2H), 3.20~3.70(m, 3H), 1.60~2.13(m, 5H), 0.98(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

参考例40 L-バリン-L-チオプロリンエチルエステル塩酸塩

L-N-(α -ブトキシカルボニル)バリン(3.91g)のトルエン(9ml)溶液に塩水で冷し攪拌しながら、トリエチルアミン(2.52ml)次いでピバロイルクロリド(2.22ml)を加え、-5℃で2時間攪拌した。次いで室温に戻し1時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液をL-チオプロリンエチルエステル(3.2g)のトルエン溶液に加え、

一夜撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、0.5N KHCO_3 溶液、水、0.5N-塩酸、水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、tert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チオプロリンエチルエステル (5.80g) を得た。得られた tert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チオプロリンエチルエステル (5.80g) を 1N 塩酸-酢酸エチル (40ml) に溶解し、30分撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.85g) を得た。

【0071】 NMR (δ , CD_3OD) : 4.80~5.20(m, 2H), 4.63(d, 9.0Hz, 1H), 4.20~4.32(m, 1H), 4.20(d, 7.1Hz, 2H), 3.19~3.45(m, 2H), 2.15~2.40(m, 1H), 1.27(t, 7.1Hz, 3H), 1.17(d, 7.0Hz, 3H), 1.09(d, 6.9Hz, 3H)

参考例41 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-メチオニン

L-メチオニンエチルエステル塩酸塩 (37.31g) のジクロロメタン溶液に、氷冷下撹拌しながらトリエチルアミン (24.44ml)、参考例3の化合物 (46.08g) に次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボイミド塩酸塩 (33.47g) を加えた。一夜撹拌後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸、飽和食塩飽和 NaHCO_3 溶液、飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-メチオニンエチルエステル (63.05g) を得た。

【0072】 得られた前記エステル体 (63g) をメタノールに溶解した溶液に氷冷下撹拌しながら 1N NaOH (325ml) を加え 30分間撹拌した。反応溶液 1N-塩酸を加え中和し、メタノール減圧留去した。得られた残留物 1N NaOH を加えアルカリ性にし、エーテルで2回洗浄し、水層へ 1N-塩酸を加え pH 2 とし、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (54.76g) を得た。

【0073】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45(m, 5H), 6.51(d, 7.3Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.65~4.74(m, 1H), 4.10~4.32(m, 2H), 2.75~2.97(m, 2H), 2.56(t, 7.1Hz, 2H), 2.36(t, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 2.10(s, 2H), 1.95~2.29(m, 2H), 1.78~1.94(m, 2H), 1.55~1.77(m, 2H)

参考例42 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-プロリン

L-プロリンメチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (9.09g)。

【0074】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.53~4.62(m, 1H), 4.10~4.35(m, 2

H), 3.49~3.71(m, 2H), 2.70~3.00(m, 2H), 2.48~2.64(m, 1H), 1.55~2.45(m, 8H)

参考例43 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-チオプロリン

L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (13.39g)。

【0075】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45(m, 5H), 6.50~7.00(bs, 1H), 5.13(s, 2H), 5.05~5.13(m, 1H), 4.50~4.90(m, 2H), 4.00~4.35(m, 2H), 3.20~3.50(m, 2H), 2.70~3.00(m, 2H), 2.55~2.70(m, 1H), 1.60~2.00(m, 4H)

参考例44 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (10.65g)。

【0076】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.77(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.04~4.33(m, 2H), 2.75~3.00(m, 2H), 2.37(t, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.23~2.14(m, 14H)

参考例45 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノイソ酪酸

α -アミノイソ酪酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (0.72g)。

【0077】 NMR (δ , CDCl_3) : 7.25~7.43(m, 5H), 6.16(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.05~4.30(m, 2H), 2.73~2.98(m, 2H), 2.29(t, 11.0Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57~1.93(m, 4H), 1.56(s, 6H)

参考例46 グリシン-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビペラジンアミド塩酸塩

N-(1-ブトキシカルボニル)-グリシン (5.255g) のクロロホルム溶液に塩水で-10℃に冷し、トリエチルアミン (4.2ml)、次いでクロロ炭酸エチル (2.90ml) を加え、15分間反応させる。続いて参考例30で得られた化合物 (6.606g) を加え一夜撹拌した。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ 1N-塩酸、飽和食塩水、飽和 NaHCO_3 溶液次いで飽和食塩水で洗浄した。次いで酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

【0078】 得られた残留物 (5.5g) を 1N-HCL-酢酸エチル (40ml) に溶解させ、30分間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下に濃縮し、残渣をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.06g) を得た。

【0079】 NMR (δ , CD_3OD) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.15(s, 2H), 3.97(s, 2H), 3.40~3.70(m, 8H)

参考例47 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1, 1'-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステ

1. 塩酸塩と参考例17で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(2.20g)。

【0080】NMR(δ , CD₃OD): 7.15~7.35(m, 5H), 4.34(s, 2H), 4.02~4.14(m, 2H), 2.79~2.93(m, 2H), 2.52(t, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20~2.14(m, 14H)

参考例48 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1. 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩と参考例19で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(2.26g)。

【0081】NMR(δ , CD₃OD): 7.55~7.70(m, 2H), 7.55(d, 15.5Hz, 1H), 7.32~7.46(m, 3H), 7.15(d, 15.5Hz, 1H), 4.47~4.72(m, 1H), 4.20~4.43(m, 1H), 3.15~3.35(m, 1H), 2.75~2.97(m, 1H), 2.64(t, 10.9Hz, 3.8Hz, 1H), 1.20~2.17(m, 14H)

参考例49 N-(1-(3-フェニルプロピオン)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1. 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩と参考例18で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た(1.69g)。

【0082】NMR(δ , CD₃OD): 7.12~7.31(m, 5H), 4.46~4.57(m, 1H), 3.88~4.00(m, 1H), 2.85~3.10(m, 3H), 2.61~2.80(m, 3H), 2.53(t, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20~2.13(m, 14H)

参考例50 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-プロピオン酸

無水コハク酸(900mg)及びトリエチルアミン(1.1g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、水冷撹拌下参考例30の化合物(2.2g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下し、室温に戻し2日間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチル及び1N-塩酸に溶解し有機層を含む酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(3.1g)。

【0083】NMR(δ , CDCl₃): 7.31~7.42(m, 5H), 5.15(s, 2H), 3.45~3.70(m, 8H), 2.60~2.80(m, 4H)

参考例51 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

無水コハク酸と参考例31の化合物から参考例50に準ずる方法で標記化合物を得た(1.7g)。

【0084】NMR(δ , CDCl₃): 7.30~7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.30~4.40(m, 1H), 3.75~3.86(m, 1H), 3.10~3.21(m, 1H), 2.80~2.95(m, 1H), 2.55~2.75(m, 5H), 1.90~2.05(m, 2H), 1.65~1.80(m, 2H)

実施例1 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例1で得られた化合物(3.2g)およびL-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩

(4.23g)のクロロホルム(200ml)溶液に、水冷撹拌下トリエチルアミン(1.22g)を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド(2.62g)のクロロホルム溶液を滴下し、一夜撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物をジアステレオマー混合物として得た(2.96g)。

【0085】尚、実施例において、TLCの展開溶媒は、R₁: 塩化メチレン: アセトン=10:1, R₂: 酢酸エチルを用いている。

【0086】融点(°C): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.31~7.36(m, 5H), 6.58~6.90(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.80~4.92(m, 1H), 4.60~4.75(m, 1H), 4.05~4.25(m, 3H), 2.85~3.10(m, 1H), 2.47(t, J=7.21Hz, 2H), 2.22~2.38(m, 1H), 2.07(s, 3H), 1.90~2.20(m, 2H), 1.40~1.75(m, 3H), 1.28(t, J=6.52Hz, 3H)

R_f R₂ 0.58

R₂ 0.62

実施例2 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-3-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例2で得られた化合物(3.2g)と、L-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た(2.43g)

融点(°C): 78.5~80.5

NMR(δ , CDCl₃): 7.31~7.40(m, 5H), 6.20~6.70(m, 1H), 5.13~5.15(m, 2H), 4.63~4.70(m, 1H), 4.16~4.25(m, 2H), 4.00~4.18(m, 2H), 3.10~3.30(m, 2H), 2.45~2.55(m, 2H), 2.28~2.42(m, 1H), 2.05~2.20(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.88~2.05(m, 1H), 1.65~1.75(m, 1H), 1.43~1.57(m, 1H), 1.26~1.31(m, 3H)

R_f R₂ 0.47

R₂ 0.53

実施例3 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(4.23g)と、L-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(3.2g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た(1.68g)

融点(°C): 91.2~96.4°C

NMR(δ , CDCl₃): 7.30~7.36(m, 5H), 6.28(d, J=7.8Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.65~4.72(m, 1H), 4.21(q, J=14Hz, J=7.41Hz, 1H), 2.82~2.92(m, 2H), 2.47~2.53(m, 2H), 2.27~2.38(m, 1H), 2.12~2.23(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.94~2.04(m, 1H), 1.62~1.90(m, 2H), 1.29(t, J=7.62Hz, 3H)

R_f R₂ 0.38

R₁ 0.51

実施例4 N-(1-1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-2-カルボニル) (L)-メチオニエチルエステル

市販のL-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン(3.02g)、L-メチオニエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)のクロロホルム懸濁液に氷冷撹拌下、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(1.85g)、トリエチルアミン(1.22g)を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド(2.62g)のクロロホルム溶液を滴下し、一夜撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を得た(4.86g)。

【0087】融点(℃): 69.7~72.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.37(m, 5H), 6.58-6.68(m, 1H), 5.17(s, 2H), 4.57-4.67(m, 1H), 4.28-4.40(m, 1H), 4.10-4.27(m, 2H), 3.40-3.62(m, 2H), 1.87-2.51(m, 6H), 2.06(s, 3H), 1.25-1.30(m, 3H)

R_f R₁ 0.45R₂ 0.54

実施例5 N-(1, L-1-ベンジルオキシカルボニルアゼチジン-2-カルボニル) (L)-メチオニエチルエステル

参考例4で得られた化合物(2.85g)と、L-メチオニエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.64g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.36(s, 5H), 5.16(s, 2H), 4.62-4.78(m, 2H), 4.16-4.25(m, 2H), 3.88-4.05(m, 2H), 2.40-2.57(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.90-2.22(m, 3H), 1.26-1.31(m, 3H)

R_f R₁ 0.43R₂ 0.52

実施例6 N-(1, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-2-カルボニル) (L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例1で得られた化合物(2.63g)及びL-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(2.30g)の塩化メチレン(150ml)に懸濁液に氷冷撹拌下トリエチルアミン(1.01g)、次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.97g)を加え、一夜撹拌した。反応混合物を1N-塩酸飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物をジステレオマー混合物として得た(3.43g)。

【0088】収率

融点(℃): 68.8~73.8

NMR(δ, CDCl₃): 7.05-7.35(m, 10H), 6.25-6.52(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.72-4.88(m, 2H), 4.18(q, J=14.22Hz, J=7.02Hz, 2H), 3.85-4.08(m, 1H), 3.21(dd, J=13.95Hz, J=8.3Hz, 1H), 2.83-3.08(m, 2H), 2.17-2.58(m, 2H), 1.25-1.68(m, 4H), 1.21-1.27(m, 3H)

R_f R₁ 0.62R₂ 0.69

10 実施例7 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-3-カルボニル) (L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例2で得られた化合物(1.71g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(1.50g)を用いて、実施例6に準ずる方法で合成し、シリカゲルを用いる中圧カラムクロマトグラフィーでジステレオマーを分離した。

【0089】融点(℃): 121.5~126.1 カラムで光に分取

20 NMR(δ, CDCl₃): 7.05-7.48(m, 10H), 6.05-6.48(m, 1H), 5.11(d, J=3.87Hz, 2H), 4.78-4.88(m, 1H), 4.16(q, J=14.25Hz, J=7.2Hz, 2H), 3.80-4.15(m, 2H), 3.16(dd, J=14.01Hz, J=6.03Hz, 2H), 3.03(dd, J=13.68Hz, J=6.33Hz, 2H), 2.18-2.30(m, 1H), 1.35-1.90(m, 4H), 1.23(t, J=7.11Hz, 3H)

R_f R₁ 0.50R₂ 0.62

融点(℃): 115.1~115.9 カラムで先に分取

30 NMR(δ, CDCl₃): 7.05-7.40(m, 10H), 5.93-6.28(m, 1H), 5.13(d, J=3.42Hz, 2H), 4.84(q, J=13.5Hz, J=5.7Hz, 1H), 4.13(q, J=14.31Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.90-4.11(m, 2H), 3.14(dd, J=13.77Hz, J=5.85Hz, 2H), 3.01-3.07(m, 2H), 2.17-2.33(m, 1H), 1.35-1.95(m, 4H), 1.25(t, J=7.17Hz, 3H)

R_f R₁ 0.50R₂ 0.59

実施例8 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル) (L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.18g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(2.78g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(5.03g)

融点(℃): 100.0~105.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.04-7.44(m, 10H), 5.89(d, 7.5Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.86(dt, 7.7Hz, 5.8Hz, 1H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.27(m, 2H), 3.05-3.22(m, 2H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.24(tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.50-1.85(m, 4H), 1.26(t, 7.2Hz, 3H)

R_f R₁ 0.45R₂ 0.50

50 実施例9 N-(1-1-ベンジルオキシカルボニル-ピ

(1-リジン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル

L-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン (7.40 g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (5.52 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(6.44 g)

融点 (°C): 64.8~70.4

NMR (δ, CDCl₃): 7.00-7.40 (m, 11H), 5.05-5.17 (m, 2H), 4.81 (q, J=14.16Hz, J=6.96Hz, 1H), 4.08-4.38 (m, 3H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.95-3.20 (m, 2H), 1.82 (brs, 2H), 1.20-1.28 (m, 3H)

Rf R: 0.50

R₂: 0.57

実施例10 N-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ペリジン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル

参考例5で得られた化合物 (1.90 g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (1.85 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。

(2.27 g)

融点 (°C): 70.3~72.1

NMR (δ, CDCl₃): 7.10-7.34 (m, 11H), 5.10 (s, 2H), 4.84 (q, J=14.13Hz, J=6.81Hz, 1H), 4.67 (t, J=8.19Hz, 1H), 4.16 (q, J=14.28Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.95 (q, J=16.2Hz, J=7.92Hz, 1H), 3.80 (q, J=14.49Hz, J=8.40Hz, 1H), 3.19 (dd, J=13.77Hz, J=5.89Hz, 1H), 3.02 (dd, J=13.86Hz, J=9.96Hz, 1H), 2.20-2.50 (m, 2H), 1.22 (t, J=7.11Hz, 3H)

Rf R: 0.47

R₂: 0.53

実施例11 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリンエチルエステル

参考例30で得られた化合物 (3.78 g) 及びL-バリンエチルエステル (2.49 g) の無水テトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、氷冷撹拌下カルボニルジイミダゾール (2.78 g) を加え、室温で一夜撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル層を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄、水層は酢酸エチルで再抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフで精製することにより標記化合物を得た (1.67 g)。

[0.090] 収率

融点 (°C): 油状

NMR (δ, CDCl₃): 7.27-7.44 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.97 (d, 8.2Hz, 1H), 4.44 (dd, 8.2Hz, 4.7Hz, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.33-3.62 (m, 3H), 2.05-2.22 (m, 1H), 1.28 (t, 7.2Hz, 3H), 0.95 (d, 6.9Hz, 3H), 0.91 (d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.39

R₂: 0.52

実施例12 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例30で得られた化合物 (2.58 g) と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩 (2.43 g) を用いて、実施例11に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.337 g)

融点 (°C): 107.0~108.6

NMR (δ, CDCl₃): 7.27-7.44 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (q, 7.1Hz, 2H), 3.30-3.63 (m, 8H), 1.25-2.06 (m, 10H), 1.24 (t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.31

R₂: 0.49

実施例13 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-ロイシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物 (3.20 g) と、L-ロイシンエチルエステル塩酸塩 (2.39 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.72 g)

融点 (°C): 油状

NMR (δ, CDCl₃): 7.26-7.40 (m, 5H), 5.91 (d, 8.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.61 (dt, 8.5Hz, 5.0Hz, 1H), 4.18 (q, 7.1Hz, 2H), 4.10-4.30 (m, 2H), 2.77-2.95 (m, 2H), 2.31 (t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.45-1.92 (m, 7H), 1.27 (t, 7.2Hz, 3H), 0.912 (d, 6.1Hz, 3H), 0.937 (d, 6.2Hz, 3H)

Rf R: 0.43

R₂: 0.52

実施例14 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-ロイシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物 (2.63 g) と、L-ロイシンメチルエステル塩酸塩 (1.82 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.35 g)

融点 (°C): 油状

NMR (δ, CDCl₃): 7.25-7.40 (m, 5H), 6.00 (d, 8.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.75-2.93 (m, 2H), 2.32 (t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.14-1.96 (m, 7H), 0.93 (d, 5.3Hz, 6H)

Rf R: 0.39

R₂: 0.49

実施例15 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-ロイシン-t-ブチルエステル

参考例3で得られた化合物 (2.63 g) と、L-ロイシン-t-ブチルエステル塩酸塩 (2.23 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.84 g)

50 8.4 g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.42(m, 5H), 5.81-5.92(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.51(dt, 8.38Hz, 5.15Hz, 1H), 4.08-4.30(m, 2H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.29(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.37-1.99(m, 7H), 0.94(d, 6.2Hz, 6H)

Rf R 0.51

R₂ 0.56

実施例16 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-フェニルアラニン-β-tert-ブチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-フェニルアラニン-β-tert-ブチルエステル塩酸塩(1.29g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。

(1.20g)

融点(℃): 87.4~88.3

NMR(δ , CDCl₃): 7.09-7.42(m, 10H), 5.90-5.98(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.71-4.79(m, 1H), 4.05-4.30(m, 2H), 3.02-3.16(m, 2H), 3.70-3.91(m, 2H), 2.23(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.88(m, 4H), 1.43(s, 9H)

Rf R 0.50

R₂ 0.59

実施例17 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-グリシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.24g)と、グリシンエチルエステル塩酸塩(1.72g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.63g)

融点(℃): 98.1~100.6

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.95-6.08(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.22(q, 7.1Hz, 2H), 4.11-4.34(m, 2H), 4.03(d, 5.1Hz, 2H), 2.77-2.96(m, 2H), 2.34(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-1.94(m, 4H), 1.29(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R 0.26

R₂ 0.40

実施例18 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-フェニルグリシン-β-メチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-フェニルグリシンエチルエステル-p-トルエンスルホン酸塩(3.37g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.50g)

融点(℃): 115.1~116.1

NMR(δ , CDCl₃): 7.23-7.45(m, 10H), 6.46(d, 6.8Hz, 1H), 5.56(d, 7.2Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.34(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57-1.95(m, 4H)

Rf R 0.39

R₂ 0.54

実施例19 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-ザルコシン-β-メチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、ザルコシ

ン-β-メチルエステル塩酸塩(1.34g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.57g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.26-7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.05-4.32(m, 4H), 3.72(s, 3H), 3.13(s, 3H), 2.69-2.99(m, 3H), 1.60-1.85(m, 4H)

Rf R 0.33

R₂ 0.36

実施例20 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-アラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-アラニンエチルエステル塩酸塩(1.54g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.63g)

融点(℃): 95.0~98.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.43(m, 5H), 6.01-6.12(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.51-4.62(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.34(m, 2H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.30(tt, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.55-1.95(m, 4H), 1.40(d, 7.1Hz, 3H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R 0.32

R₂ 0.46

実施例21 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-β-アラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、β-アラニンエチルエステル塩酸塩(1.54g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.49g)

融点(℃): 101.9~103.4℃

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.41(m, 5H), 6.10-6.21(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.16(q, 7.2Hz, 2H), 4.06-4.30(m, 2H), 3.52(d, 5.8Hz, 5.9Hz, 2H), 2.72-3.91(m, 2H), 2.52(t, 5.9Hz, 2H), 2.22(tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.53-1.88(m, 4H), 1.27(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R 0.20

R₂ 0.36

実施例22 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-バリンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-バリン-β-メチルエステル塩酸塩(1.82g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.20g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.27-7.42(m, 5H), 6.04(d, 8.7Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.56(dd, 8.8Hz, 4.8Hz, 1H), 4.10-4.31(m, 4H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.35(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.10-2.24(m, 1H), 1.60-1.92(m, 4H), 1.25(t, 7.2Hz, 3H), 0.93(d, 6.9Hz, 3H), 0.90(d, 7.0Hz, 3H)

Rf R 0.42

R₁ 0.53

実施例23 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(D)-β-リニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、D-β-リニンエチルエステル塩酸塩(0.91g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.66g)

融点(℃):油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.98(d, 8.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.56(dd, 8.7Hz, 4.7Hz, 1H), 4.06-4.33(m, 4H), 2.74-2.93(m, 2H), 2.34(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.09-2.24(m, 1H), 1.59-1.95(m, 4H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H), 0.93(d, 6.9Hz, 3H), 0.90(d, 6.9Hz, 3H)

R_f R₁ 0.41R₂ 0.55

実施例24 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-α-イソロイシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-α-イソロイシンメチルエステル塩酸塩(1.82g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.75g)

融点(℃): 101.9-103.4

NMR(δ, CDCl₃): 7.26-7.41(m, 5H), 6.03(d, 8.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.61(dd, 8.6Hz, 4.9Hz, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.33(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.95(m, 5H), 1.35-1.50(m, 1H), 1.08-1.23(m, 1H), 0.92(t, 7.4Hz, 3H), 0.89(d, 6.9Hz, 3H)

R_f R₁ 0.40R₂ 0.52

実施例25 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-α-ノルロイシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-α-ノルロイシンエチルエステル塩酸塩(0.978g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.55g)

融点(℃): 73.8-79.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 6.03(d, 7.9Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.53-4.63(m, 1H), 4.07-4.31(m, 4H), 2.73-2.96(m, 2H), 2.32(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.94(m, 6H), 1.25(t, 7.1Hz, 3H), 1.16-1.41(m, 4H), 0.89(d, 6.9Hz, 3H)

R_f R₁ 0.40R₂ 0.57

実施例26 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-α-ベンジル-β-リニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-α-ベンジル-β-リニンエチルエステル塩酸塩(1.30g)

を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。

(1.92g)

融点(℃): 113.0-114.4

NMR(δ, CDCl₃): 7.20-7.45(m, 10H), 6.31(d, 7.9Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.71(dt, 8.3Hz, 5.2Hz, 1H), 4.42-4.57(m, 2H), 4.20(q, 7.2Hz, 2H), 4.03-4.33(m, 2H), 3.61-3.95(m, 2H), 2.73-2.97(m, 2H), 2.31(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.54-1.95(m, 4H), 1.24(t, 7.1Hz, 3H)

R_f R₁ 0.42R₂ 0.54

実施例27 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-S-エチル-システインエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-S-エチル-システインエチルエステル塩酸塩(1.07g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.59g)

融点(℃): 104.1-109.5

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.46(m, 5H), 6.25-6.38(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.78(dt, 7.6Hz, 6.0Hz, 1H), 4.22(q, 7.1Hz, 2H), 4.04-4.36(m, 2H), 2.72-3.10(m, 4H), 2.52(q, 7.4Hz, 2H), 2.35(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.99(m, 4H), 1.30(t, 7.1Hz, 3H), 1.23(t, 7.4Hz, 3H)

R_f R₁ 0.41R₂ 0.55

実施例28 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-S-ベンジル-システインエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-S-ベンジル-システインエチルエステル塩酸塩(2.76g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.11g)

融点(℃): 79.2-79.8

NMR(δ, CDCl₃): 7.21-7.42(m, 10H), 6.16(d, 7.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.73-4.81(m, 1H), 4.07-4.32(m, 4H), 3.69(s, 2H), 2.75-2.99(m, 4H), 2.26(tt, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.58-1.90(m, 4H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

R_f R₁ 0.45R₂ 0.54

実施例29 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-α-チロシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-α-チロシンエチルエステル塩酸塩(2.46g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.00g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.26-7.42(m, 5H), 6.92(d, 8.4Hz, 2H), 6.73(d, 8.5Hz, 2H), 5.98(d, 7.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.78-4.87(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2H), 4.08-4.27(m, 2H),

2.95-3.15(m, 2H), 2.70-2.93(m, 2H), 2.25(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.85(m, 4H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R: 0.20

R_z 0.48

実施例30 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-α-ベンジル-α-ロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-α-ベンジルチロリンメチルエステル塩酸塩(3.22g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.29g)

融点(℃): 93.1~95.1

NMR(δ, CDCl₃): 7.23-7.45(m, 10H), 6.85-7.01(m, 4H), 5.87(d, 7.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.03(s, 2H), 4.78-4.89(m, 1H), 4.05-4.30(m, 2H), 3.74(s, 3H), 2.99-3.15(m, 2H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.24(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-1.85(m, 4H)

Rf R: 0.38

R_z 0.53

実施例31 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-トリプトファンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩(2.55g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.35g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 8.12-8.21(m, 1H), 7.47-7.55(m, 1H), 7.05-7.45(m, 3H), 6.91-6.99(m, 1H), 5.98(d, 7.8Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.91-4.99(m, 1H), 4.03-4.26(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.25-3.41(m, 2H), 2.68-2.88(m, 2H), 2.18(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.82(m, 4H)

Rf R: 0.24

R_z 0.46

実施例32 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-2-アミノ-アクリル酸-エチルエステル

実施例28で得られた化合物(1.0g)のクロロホルム(30ml)溶液に攪拌下3.5%過酸化水素水溶液を加え、50℃で一晩攪拌した。反応液を室温に戻し1N-NaOH溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物のアセトニトリル(50ml)溶液に、炭酸カリウム(276mg)を加え、一夜加熱還流した。反応液を室温まで戻し減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-H₂Oに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で分離することにより標記化合物を油状物として得た(35mg)。

[0091] 融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.81(s, 1H), 7.19-7.45(m, 5H), 6.60(s, 1H), 5.90(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.30(q, 7.1Hz, 2H), 4.10-4.38(m, 2H), 2.77-2.98(m, 2H), 2.38(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.98(m, 4H), 1.35(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.25

R_z 0.57

実施例33 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-α-プロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-α-プロリンメチルエステル塩酸塩(2.02g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.32g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.40(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.45-4.52(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.50-3.80(m, 2H), 2.80-2.99(m, 2H), 2.51-2.63(m, 1H), 1.60-2.35(m, 8H)

Rf R: 0.32

R_z 0.33

実施例34 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-α-チオプロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-α-チオプロリンメチルエステル塩酸塩(2.24g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.70g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.48-5.20(m, 3H), 4.03-4.31(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.11-3.47(m, 2H), 2.70-3.03(m, 2H), 2.44-2.70(m, 1H), 1.52-2.00(m, 4H)

Rf R: 0.40

R_z 0.46

実施例35 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-α-アゼチジン-2-カルボン酸メチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-α-アゼチジン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩(1.85g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.57g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.81-4.92(m, 0.35H), 4.68-4.78(m, 0.65H), 3.90-4.36(m, 4H), 3.97(s, 0.33H), 3.76(s, 0.67H), 2.51-3.00(m, 3H), 2.10-2.47(m, 2H), 1.53-1.90(m, 4H)

Rf R: 0.26

R_z 0.29

50 実施例36 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-

ペリジン-4-カルボニル)-D, L-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.71g)と、D, L-ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.20g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.52g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.43(m, 5H), 5.33-5.41(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.17(q, 7.3Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.87(m, 1H), 3.19-3.34(m, 1H), 2.64-3.01(m, 3H), 2.21-2.40(m, 1H), 1.27-1.95(m, 9H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.10

R₂ 0.47

実施例37 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-D, L-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、D, L-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.94g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.77g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.05-4.65(m, 1/2H), 4.00-4.32(m, 4 1/2H), 3.70-3.90(m, 1H), 3.35-3.50(m, 1/2H), 2.25-3.20(m, 4 1/2H), 2.40-2.55(m, 1H), 2.05-2.15(m, 1H), 1.60-2.00(m, 6H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.20-1.35(m, 3H)

Rf R₀ 0.31

R₂ 0.42

実施例38 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.42g)と、ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.27g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.42(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.32-4.48(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.96(m, 1H), 3.05-3.23(m, 1H), 2.72-2.98(m, 3H), 2.58-2.72(m, 1H), 2.54(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-2.05(m, 8H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.27

R₂ 0.38

実施例39 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-2-アミノイソ酪酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、アミノイソ酪酸エチルエステル塩酸塩(1.84g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.20g)

融点(℃): 76.9~81.7

NMR(δ , CDCl₃): 7.14-7.43(m, 5H), 6.10(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.30(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.24(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.55(s, 6H), 1.51-1.95(m, 4H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.28

R₂ 0.46

実施例40 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0.93g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.88g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.41(m, 5H), 5.57(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.14(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.31(m, 2H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.30(t, 11.3Hz, 3.8Hz), 1.23-2.08(m, 14H), 1.22(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R₀ 0.38

R₂ 0.52

実施例41 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0.71g)と、1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.50g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.73g)

融点(℃): 82.7~84.7

NMR(δ , CDCl₃): 7.26-7.42(m, 5H), 5.94(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.17(q, 7.1Hz, 2H), 4.09-4.30(m, 2H), 2.76-2.95(m, 2H), 2.16-2.32(m, 2H), 1.56-2.00(m, 10H), 1.24(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.35

R₂ 0.52

実施例42 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、2-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.11g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 11.27(s, 1H), 8.72(d, 8.4Hz, 1H), 8.06(dd, 8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.50-7.59(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 7.05-7.13(m, 1H), 5.10-5.19(m, 2H), 4.39(q, 7.2Hz, 2H), 4.15-4.40(m, 2H), 2.80-3.03(m, 2H), 2.50(t, 11.1Hz, 3.8Hz, 1H), 1.58-2.10(m, 4H), 1.42(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.55

R₂ 0.60

実施例43 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピ

ペリジーン-4-カルボニル)-3-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、3-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.73g)

融点(℃): 112.5 ~ 115.9

NMR(δ, CDCl₃): 7.99(s, 1H), 7.93(d, 8.0Hz, 1H), 7.79(d, 7.7Hz, 1H), 7.25-7.45(m, 6H), 5.14(s, 2H), 4.37(q, 7.1Hz, 2H), 4.15-4.38(m, 2H), 2.77-3.02(m, 2H), 2.43(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-2.04(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.36

R₀ 0.56

実施例44 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジーン-4-カルボニル)-4-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、4-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.32g)

融点(℃): 141.1 ~ 146.9

NMR(δ, CDCl₃): 8.00(d, 8.7Hz, 2H), 7.60(d, 8.8Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 5.14(s, 2H), 4.36(q, 7.1Hz, 2H), 4.15-4.35(m, 2H), 2.78-3.00(m, 2H), 2.43(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.70-2.03(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.35

R₀ 0.58

実施例45 N-(1-シクロペンタンカルボニル-4-ビペリジーン-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-カルボン酸エチルエステル

参考例7で得られた化合物(1.13g)と、1-アミノシクロヘキサ-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.15g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 5.68(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.70-4.80(m, 2H), 2.50-3.30(m, 3H), 2.39(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.15-2.10(m, 22H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.19

R₀ 0.39

実施例46 N-(1-チオフェン-2-カルボニル-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-カルボン酸エチルエステル

参考例8で得られた化合物(1.20g)と、1-アミノシクロヘキサ-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.18g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.11-7.47(m, 1H), 7.24-7.31(m, 1H), 7.00-7.07(m, 1H), 5.76(s, 1H), 4.25-4.55(m, 2H), 4.15

(q, 7.1Hz, 2H), 2.90-3.15(m, 2H), 2.37-2.53(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R₀ 0.18

R₀ 0.40

実施例47 N-(1-ベンゾイル-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-カルボン酸エチルエステル

参考例9で得られた化合物(1.17g)と、1-アミノシクロヘキサ-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.27g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.35-7.48(m, 5H), 5.61(s, 1H), 4.45-4.90(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.60-4.00(m, 1H), 2.80-3.20(m, 2H), 2.35-2.48(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.16

R₀ 0.35

実施例48 N-(1-(N-フェニル-カルバモイル)-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-カルボン酸エチルエステル

参考例10で得られた化合物(1.24g)と、1-アミノシクロヘキサ-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.27g)

融点(℃): 182.2 ~ 184.9

NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.43(m, 4H), 7.00-7.09(m, 1H), 6.42(s, 1H), 5.61(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.95-4.18(m, 2H), 2.88-3.05(m, 2H), 2.36(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.10

R₀ 0.42

実施例49 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-カルボン酸エチルエステル

参考例11で得られた化合物(1.42g)と、1-アミノシクロヘキサ-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.17g)

融点(℃): 155.3 ~ 159.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.64(d, 8.3Hz, 2H), 7.32(d, 8.2Hz, 2H), 5.49(s, 1H), 4.11(q, 7.1Hz, 2H), 3.66-3.79(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.34-2.52(m, 2H), 1.20-2.17(m, 15H), 1.20(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R₀ 0.47

R₀ 0.59

実施例50 N-(1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-プロリル)-ビペリジーン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ-カルボン酸エチルエステル

参考例12で得られた化合物(1.80g)と、1-ア

ミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩
(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.02g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.20-7.40(m, 5H), 5.83-6.05(m, 1H), 4.95-5.23(m, 2H), 1.25-1.78(m, 2H), 4.14(q, 6.9Hz, 2H), 3.40-4.20(m, 3H), 2.55-3.30(m, 2H), 1.22(t, 7.1Hz, 3H), 1.10-2.52(m, 22H)

Rf R 0.12

R₂ 0.21

実施例51 N-(1-(1-(N-ベンジルオキシカルボニル-チオプロリル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例13で得られた化合物(1.67g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.92g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.24g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.20-7.45(m, 5H), 5.45-5.69(m, 1H), 4.72-5.27(m, 4H), 4.20-4.70(m, 2H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.65-4.20(m, 2H), 2.60-3.40(m, 4H), 2.15-2.50(m, 1H), 1.25-2.10(m, 10H), 1.23(t, 7.1Hz, 10H)

Rf R 0.17

R₂ 0.39

実施例52 N-(1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例14で得られた化合物(1.01g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.80g)

融点(℃):110.8~111.7

NMR(δ , CDCl₃): 5.57(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.13(q, 7.1Hz, 2H), 1.63-1.28(m, 2H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.79(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.09(m, 6H)

Rf R 0.25

R₂ 0.40

実施例53 N-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例15で得られた化合物(1.15g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.03g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 5.56(s, 1H), 4.18(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-3.19(m, 2H), 2.70-2.84(m, 2H), 2.27(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.08(m, 14

H)

Rf R₂ 0.30

R₂ 0.48

実施例54 N-(1-アセチル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例16で得られた化合物(0.856g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.55g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 5.59(s, 1H), 4.50-4.62(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.80-3.92(m, 1H), 3.03-3.19(m, 1H), 2.63-2.80(m, 1H), 2.37(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.10(m, 14H)

Rf R₂ 0.06

R₂ 0.08

実施例55 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピロリジン

参考例3で得られた化合物(3.20g)のクロロホルム溶液に氷冷撹拌下ピロリジン(3.06ml)、トリエタールアミン(1.71ml)、2-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(4.35g)を順次加えた。一夜撹拌後、反応液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N塩酸水、飽和食塩水、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、標記化合物(0.45g)を得た。

[0092] 融点(℃):88.0~88.1

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.11-4.38(m, 2H), 3.40-3.52(m, 4H), 2.72-2.96(m, 2H), 2.44-2.59(m, 1H), 1.60-2.05(m, 3H)

Rf R₂ 0.21

R₂ 0.22

実施例56 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-チアゾリジン

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、チアゾリジン(2.18g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.17g)

融点(℃):油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.50-4.62(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.71-3.90(m, 2H), 2.72-3.15(m, 4H), 2.48-2.65(m, 1H), 1.64-1.86(m, 4H)

Rf R₂ 0.37

R₂ 0.41

実施例57 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピペリジン

参考例3で得られた化合物(3.24g)と、ピペリジ

(2.09 g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.60 g)

融点(℃): 69.6~72.4

NMR(δ , CDCl₃): 7.26-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.34-3.64(m, 4H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.60-2.71(m, 1H), 1.49-1.90(m, 10H)

Rf R₁ 0.35

R₂ 0.39

実施例58 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジン-4-カルボニル)-モルホリン

参考例3で得られた化合物(3.21 g)と、モルホリン(1.06 g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.32 g)

融点(℃): 84.7~87.7

NMR(δ , CDCl₃): 7.28-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.40-3.72(m, 8H), 2.77-2.96(m, 2H), 2.57-2.70(m, 1H), 1.60-1.91(m, 4H)

Rf R₁ 0.24

R₂ 0.25

実施例59 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジン-4-カルボニル)-2-ホルミルピロリジン

水素化ホウ素リチウム(547 mg)の無水テトラヒドロフラン(50 ml)懸濁液に氷冷撹拌下実施例33の化合物(1.5 g)の無水テトラヒドロフラン溶液を加え、次いでメタノール(5 ml)を滴下した。3時間撹拌後反応液に水(15 ml)を加え、減圧下濃縮した。残留物をクロロホルム-1N塩酸に溶解し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄した。水層はクロロホルムで再抽出(2回)し、先の有機層と合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮することによりプロリノール誘導体(1.17 g)を得た。プロリノール誘導体(0.66 g)の無水ジメチルスルホキシド(10 ml)溶液にトリエチルアミン(1.13 ml)を加え次いでピリジン-2,6-ジカルボニル(1.29 g)の無水ジメチルスルホキシド溶液を滴下した。30分間撹拌後反応溶液を氷水にあげ、酢酸エチルで4回抽出した。合わせた酢酸エチル層を10%-クエン酸水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物(0.56 g)を得た。油状物質。

【0093】NMR(δ , CDCl₃): 9.48-9.59(m, 1H), 7.22-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.55(m, 3H), 3.53-3.72(m, 2H), 2.52-3.66(m, 3H), 1.60-2.35(m, 8H)

Rf R₁ 0.19

R₂ 0.23

実施例60 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジン-4-カルボニル)-2-ホルミルアゾリジ

実施例34で得られた化合物(0.30 g)を用いて、

実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.28 g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 9.45(s, 1H), 7.23-7.44(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.93-5.02(m, 1H), 4.52-4.75(m, 2H), 4.10-4.37(m, 2H), 3.12-3.40(m, 2H), 2.59-3.00(m, 3H), 1.45-1.94(m, 4H)

Rf R₁ 0.20

R₂ 0.36

10 実施例61 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジン-4-カルボニル)-2-ホルミルアゼチジン
実施例35で得られた化合物(0.70 g)を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.33 g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 9.70-9.85(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.50-5.05(m, 1H), 3.85-4.35(m, 4H), 2.20-3.00(m, 5H), 1.55-1.95(m, 4H)

Rf R₁ 0.12

R₂ 0.10

実施例62 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-ペリジン-アミド

参考例41で得られた化合物(3.945 g)のクロロホルム溶液を塩水で-10℃に冷却し、撹拌下トリエチルアミン(1.4 ml)次いでクロロ炭酸エチル(0.966 ml)を加えた。15分間撹拌後ペリジン(0.989 ml)を加え、-10℃で30分間撹拌後、室温に戻してさらに90分間撹拌させた。反応溶液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し、5% NaHCO₃水溶液、飽和食塩水、1N-塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(3.81 g)を得た。

【0094】融点(℃): 118.9~120.6

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.42(m, 5H), 6.68(d, 7.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.00-5.13(m, 1H), 4.10-4.33(m, 2H), 3.35-3.61(m, 4H), 2.80-2.98(m, 2H), 2.38-2.61(m, 2H), 2.31(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.45-2.08(m, 12H)

Rf R₁ 0.22

R₂ 0.29

実施例63 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-ピロリジン-アミド

参考例41で得られた化合物(3.95 g)と、ピロリジン(0.711 g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.18 g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.42(m, 5H), 6.50-6.63(m, 1H), 5.

12(s, 2H), 4.80-4.92(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.59-3.71(m, 1H), 3.30-3.57(m, 3H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.40-2.59(m, 2H), 2.31(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.56-2.09(m, 10H)

Rf R₁ 0.10

R₂ 0.15

実施例64 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-チアゾリジン-アミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、チアゾリジン(0.892g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.90g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.43(m, 5H), 6.37-6.50(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.88-5.04(m, 1H), 4.45-4.75(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.65-4.07(m, 1H), 3.11(t, 6.2Hz, 1H), 3.01(t, 6.4Hz, 1H), 2.72-2.95(m, 2H), 2.42-2.60(m, 2H), 2.31(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.55-2.12(m, 6H)

Rf R₁ 0.18

R₂ 0.32

実施例65 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例3で得られた化合物(2.50g)と、参考例36で得られた化合物(1.62g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.80g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.46(m, 5H), 6.34(d, 8.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.07-4.32(m, 2H), 3.34-3.77(m, 4H), 2.71-2.96(m, 2H), 2.32(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57-2.10(m, 9H), 0.95(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R₁ 0.12

R₂ 0.24

実施例66 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-チアゾリジン-アミド

参考例3で得られた化合物(0.782g)と、参考例37で得られた化合物(0.56g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.95g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.44(m, 5H), 6.18-6.31(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.43-4.78(m, 3H), 3.69-4.33(m, 4H), 2.96-3.17(m, 2H), 2.70-2.96(m, 2H), 2.32(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.11(m, 5H), 0.97(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R₁ 0.17

R₂ 0.39

実施例67 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β- 50

ペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-ピロリジン-アミド

参考例42で得られた化合物(1.50g)と、ピロリジン(0.30g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.86g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.42(m, 5H), 5.12(s, 1H), 4.60-4.69(m, 1H), 4.08-4.33(m, 2H), 3.68-3.85(m, 2H), 3.30-3.65(m, 4H), 2.73-2.98(m, 2H), 2.50-2.14(m, 1H), 1.58-2.38(m, 12H)

Rf R₁ 0.05

R₂ 0.07

実施例68 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-チアゾリジン-アミド

参考例42で得られた化合物(1.50g)と、チアゾリジン(0.371g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.23g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.24-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.46-4.81(m, 3H), 3.50-4.32(m, 6H), 2.66-3.23(m, 4H), 2.42-2.65(m, 1H), 1.50-2.33(m, 8H)

Rf R₁ 0.12

R₂ 0.16

実施例69 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン-ピロリジン-アミド

参考例43で得られた化合物(1.89g)と、ピロリジン(0.361g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.46(m, 5H), 5.12(s, 2H), 5.07(t, 7.1Hz, 1H), 4.68-4.79(m, 2H), 4.09-4.32(m, 2H), 3.10-3.87(m, 5H), 2.78-2.98(m, 2H), 2.54-2.71(m, 1H), 1.59-2.15(m, 8H)

Rf R₁ 0.09

R₂ 0.18

実施例70 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン-チアゾリジン-アミド

参考例43で得られた化合物(1.89g)と、チアゾリジン(0.446g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.61g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.02-5.19(m, 3H), 4.43-4.90(m, 4H), 3.63-4.37(m, 4H), 2.78-3.38(m, 6H), 2.57-2.70(m, 1H), 1.61-1.92(m, 4H)

Rf R₁ 0.18

R₂ 0.32

実施例71 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-

ペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ
ンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例44で得られた化合物(1.94g)と、ピロリ
ジン(0.361g)を用いて、実施例55に準ずる方
法で標記化合物を得た。(1.04g)

融点(℃): 157.9~159.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.60(s, 1H), 5.13(s,
2H), 4.08-4.37(m, 2H), 3.28-3.65(m, 4H), 2.71-2.97
(m, 2H), 2.34(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.21-2.10(m, 18H)

Rf R: 0.05

R₂: 0.11

実施例72 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-
ペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ
ンカルボン酸-チアゾリジン-アミド

参考例44で得られた化合物(1.94g)と、チアゾ
リジン(0.446g)を用いて、実施例55に準ずる
方法で標記化合物を得た。(0.62g)

融点(℃): 134.1~137.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.45(m, 5H), 5.69(s, 1H), 5.13(s,
2H), 4.57(s, 2H), 4.09-4.35(m, 2H), 3.84(t, 6.3Hz, 2
H), 2.93(t, 6.3Hz, 2H), 2.74-2.96(m, 2H), 2.35(t, 11.
4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.23-2.08(m, 14H)

Rf R: 0.14

R₂: 0.29

実施例73 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-
ペリジン-4-カルボニル)-アミノイソ酪酸-ピロリ
ジン-アミド

参考例45で得られた化合物(0.355g)と、ピロ
リジン(0.074g)を用いて、実施例55に準ずる
方法で標記化合物を得た。(0.34g)

融点(℃): 167.9~169.1

NMR(δ , CDCl₃): 7.25-7.44(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.09-4.
30(m, 2H), 3.55(t, 6.8Hz, 4H), 2.74-2.92(m, 2H), 2.25
(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.04(m, 14H)

Rf R: 0.07

R₂: 0.09

実施例74 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-
ペリジン-4-カルボニル)-アミノイソ酪酸-チアゾ
リジン-アミド

参考例45で得られた化合物(0.355g)と、チア
ゾリジン(0.100g)を用いて、実施例55に準ず
る方法で標記化合物を得た。(0.14g)

融点(℃): 142.1~144.0

NMR(δ , CDCl₃): 7.27-7.41(m, 5H), 6.12(s, 1H), 5.12(s,
1H), 4.10-4.31(m, 2H), 3.37(t, 6.3Hz, 2H), 3.01(t, 6.3
Hz, 2H), 2.73-2.92(m, 2H), 2.26(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H),
1.51-1.91(m, 10H)

Rf R: 0.09

R₂: 0.13

実施例75 N-(1-(N-ベンジルカルバモイ 50

ル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン
-ピロリジン-アミド

参考例17で得られた化合物(1.31g)と、参考例
38で得られた化合物(0.846g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.28
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.21-7.39(m, 5H), 4.70-5.02(m, 1H), 4.
64(dd, 8.1Hz, 3.9Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 4.04-4.15(m, 2
H), 3.30-3.95(m, 6H), 2.80-2.97(m, 2H), 2.51-2.65(m,
1H), 1.67-2.36(m, 12H)

Rf R: 0.03

R₂: 0.01

実施例76 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-
ピロリジン-アミド

参考例18で得られた化合物(3.24g)と、参考例
38で得られた化合物(2.10g)を用いて、実施例
55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.25g)

融点(℃): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.13-7.35(m, 5H), 4.49-4.69(m, 2H), 3.
30-3.92(m, 7H), 2.85-3.08(m, 3H), 2.50-2.79(m, 3H),
1.55-2.35(m, 12H)

Rf R: 0.08

R₂: 0.06

実施例77 N-(1-シナモイル-ピペリジン-4-
カルボニル)-(L)-プロリン-ピロリジン-アミ
ド

参考例19で得られた化合物(1.43g)と、参考例
38で得られた化合物(0.846g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.62
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.63(d, 15.5Hz, 1H), 7.48-7.56(m, 2H),
7.30-7.42(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 4.62-4.70(dd,
8.1Hz, 3.8Hz, 1H), 3.95-4.80(m, 2H), 3.31-3.86(m, 6H),
2.78-3.30(m, 2H), 2.62-2.77(m, 1H), 1.69-2.37(m, 12
H)

Rf R: 0.04

R₂: 0.02

実施例78 N-(1-(N-ベンジルーカルバモイ
ル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシク
ロヘキサカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例47で得られた化合物(1.89g)と、ピロリ
ジン(0.353g)を用いて、実施例55に準ずる方
法で標記化合物を得た。(1.99g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.21-7.40(m, 5H), 5.70(s, 1H), 4.78-4.
95(m, 2H), 4.42(d, 4.4Hz, 2H), 3.92-4.08(m, 2H), 3.30-
3.61(m, 4H), 2.77-2.93(m, 2H), 2.35(t, 11.5Hz, 3.8Hz,

1H), 1.21-2.11(m, 18H)

Rf R 0.03

R₂ 0.02

実施例79 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例48で得られた化合物(1.95g)と、ピロリジン(0.368g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.35g)

融点(℃): 215.1~218.8

NMR(δ, CDCl₃): 7.65(d, 15.5Hz, 1H), 7.47-7.57(m, 2H), 7.31-7.43(m, 3H), 6.88(d, 15.4Hz, 1H), 5.66(s, 1H), 4.49-4.85(m, 1H), 4.02-4.35(m, 1H), 2.60-3.65(m, 6H), 2.47(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20-2.11(m, 18H)

Rf R 0.04

R₂ 0.03

実施例80 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例49で得られた化合物(1.38g)と、ピロリジン(0.257g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.50g)

融点(℃): 173.8~174.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.14-7.35(m, 5H), 5.61(s, 1H), 4.56-4.71(m, 1H), 3.77-3.93(m, 1H), 3.25-3.68(m, 4H), 2.86-3.07(m, 3H), 2.51-2.78(m, 3H), 2.38(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.21-2.11(m, 18H)

Rf R 0.06

R₂ 0.05

実施例81 N-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例9で得られた化合物(1.17g)と、参考例36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.00g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.30-7.48(m, 5H), 6.36(d, 9.1Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.50-4.85(m, 1H), 3.55-3.97(m, 2H), 3.30-3.56(m, 3H), 2.70-3.15(m, 2H), 2.43(t, 11.0Hz, 4.1Hz, 1H), 1.55-2.08(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R 0.07

R₂ 0.09

実施例82 N-(1-フェニルアセチル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例20で得られた化合物(1.24g)と、参考例36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.26g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.20-7.42(m, 5H), 6.22-6.36(m, 1H), 4.59(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-4.67(m, 1H), 3.83-3.96(m, 1H), 3.73(s, 2H), 3.55-3.75(m, 1H), 3.32-3.55(m, 3H), 2.90-3.07(m, 1H), 2.60-2.78(m, 1H), 2.32(t, 11.2Hz, 3.7Hz, 1H), 1.38-2.07(m, 9H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H), 0.89(dd, 6.7Hz, 2.9Hz, 3H)

Rf R 0.05

R₂ 0.07

実施例83 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例18で得られた化合物(1.44g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.02g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.07-7.28(m, 5H), 6.24(d, 8.7Hz, 1H), 4.51(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.45-4.61(m, 1H), 3.69-3.83(m, 1H), 3.28-3.69(m, 4H), 2.78-2.98(m, 3H), 2.43-2.69(m, 3H), 2.28(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.37-2.02(m, 9H), 0.88(d, 6.8Hz, 3H), 0.83(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R 0.05

R₂ 0.07

実施例84 N-(1-(4-フェニルブチリル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例21で得られた化合物(1.38g)と、参考例36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.60g)

融点(℃): 油状

NMR(δ, CDCl₃): 7.15-7.35(m, 5H), 6.31(d, 8.8Hz, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.53-4.66(m, 1H), 3.58-3.85(m, 2H), 3.36-3.56(m, 3H), 2.90-3.07(m, 1H), 2.68(t, 7.4Hz, 2H), 2.53-2.70(m, 1H), 2.32(t, 7.4Hz, 2H), 2.28-2.42(m, 1H), 1.55-2.10(m, 11H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.06

R₂ 0.09

実施例85 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例19で得られた化合物(1.43g)と、参考例36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.74g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.64(d, 15.5Hz, 1H), 7.46-7.56(m, 2H), 7.30-7.42(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 6.40(d, 8.9Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.00-4.79(m, 2H), 3.36-3.77(m, 4H), 2.61-3.35(m, 2H), 2.45(t, 11.2Hz, 4.0Hz,

103

1H), 1.55-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.7 Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R₂ 0.07

実施例86 N-(1-(2-クロロシナモイル)-
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピ
ロリジン-アミド

参考例22で得られた化合物(1.47g)と、参考例
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.88
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.96(d, 15.6Hz, 1H), 7.55-7.63(m, 1H),
7.35-7.44(m, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 6.85(d, 15.6Hz, 1
H), 6.35(d, 8.8Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.5
0-5.78(m, 1H), 4.00-4.24(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.
35-3.58(m, 3H), 3.02-3.30(m, 1H), 2.70-3.00(m, 1H), 2.
45(tt, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.
8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R₂ 0.09

実施例87 N-(1-(3-クロロシナモイル)-
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピ
ロリジン-アミド

参考例23で得られた化合物(1.47g)と、参考例
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.74
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.37(d, 15.5Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.25-
7.40(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 6.34(d, 8.9Hz, 1H),
4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-4.80(m, 1H), 4.00-4.25
(m, 1H), 3.63-3.75(m, 1H), 3.35-3.57(m, 3H), 3.04-3.3
5(m, 1H), 2.65-3.00(m, 1H), 2.45(tt, 11.1Hz, 4.0Hz, 1
H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8H
z, 3H)

Rf R: 0.06

R₂ 0.09

実施例88 N-(1-(4-クロロシナモイル)-
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピ
ロリジン-アミド

参考例24で得られた化合物(1.47g)と、参考例
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.95
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.59(d, 15.5Hz, 1H), 7.45(d, 8.6Hz, 2H),
7.34(d, 8.5Hz, 2H), 6.85(d, 15.5Hz, 1H), 6.35(d, 8.8Hz,
1H), 4.63(dd, 9.0Hz, 6.3Hz, 1H), 4.50-4.77(m, 1H), 4.0
0-4.25(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.36-3.58(m, 3H), 2.
50

104

64-3.32(m, 2H), 2.45(tt, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10
(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.05

R₂ 0.08

実施例89 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピ
ロリジン-アミド

参考例17で得られた化合物(1.31g)と、参考例
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.70
g)

融点(℃): 192.8~193.8

NMR(δ, CDCl₃): 7.22-7.38(m, 5H), 6.33(d, 8.8Hz, 1H),
4.67-4.86(m, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.22(s, 2
H), 3.90-4.07(m, 2H), 3.35-3.75(m, 4H), 2.78-2.92(m,
2H), 2.32(tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.62-2.08(m, 9H), 0.
96(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.03

R₂ 0.02

実施例90 N-(1-(N-フェニル-カルバモイ
ル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン
-ピロリジン-アミド

参考例10で得られた化合物(1.24g)と、参考例
36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.55
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.23-7.38(m, 4H), 6.99-7.07(m, 1H), 6.
45(s, 1H), 6.28-6.40(m, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1
H), 4.02-4.17(m, 2H), 3.62-3.75(m, 1H), 3.35-3.58(m,
3H), 2.88-3.04(m, 2H), 2.37(tt, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.
62-2.09(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.02

R₂ 0.06

実施例91 N-(1-(N-2-クロロ-フェニル-
カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-
(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例25で得られた化合物(1.41g)と、参考例
36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.86
g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 8.17(dd, 8.4Hz, 1.5Hz, 1H), 7.33(dd, 8.0
Hz, 1.5Hz, 1H), 7.24(t, 8.1Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.95(d
1.15Hz, 7.6Hz, 1H), 6.36(d, 9.2Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9H
z, 6.4Hz, 1H), 4.06-4.20(m, 2H), 3.64-3.75(m, 1H), 3.3
7-3.57(m, 3H), 2.94-3.08(m, 2H), 2.41(tt, 11.1Hz, 4.0H
z, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d,
6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R₂ 0.11

実施例 9 2 N-〔1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-
-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 6 で得られた化合物 (1.41 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.86 g)

融点 (°C) : 200.1 ~ 202.4

NMR (δ, CDCl₃): 7.46 (t, 2.0Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 2H), 6.99 (dt, 1.8Hz, 6.1Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39 (d, 8.8Hz, 1H), 4.61 (dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.60-3.73 (m, 1H), 3.35-3.55 (m, 3H), 2.86-3.02 (m, 2H), 2.37 (t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.65-2.10 (m, 9H), 0.96 (d, 6.8Hz, 3H), 0.91 (d, 6.7Hz, 3H)

Rf R 0.03

R₂ 0.09

実施例 9 3 N-〔1-(N-4-クロロフェニルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-
-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 7 で得られた化合物 (1.41 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.08 g)

融点 (°C) : 215.3 ~ 218.0

NMR (δ, CDCl₃): 7.20-7.35 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 6.36 (d, 9.1Hz, 1H), 4.62 (dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.00-4.15 (m, 2H), 3.62-3.73 (m, 1H), 3.37-3.55 (m, 3H), 2.87-3.02 (m, 2H), 2.37 (t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10 (m, 9H), 0.96 (d, 6.8Hz, 3H), 0.91 (d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.03

R₂ 0.06

実施例 9 4 N-〔1-(1-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-
-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 8 で得られた化合物 (1.42 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.89 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 7.74-7.95 (m, 3H), 7.33-7.64 (m, 4H), 6.30-6.46 (m, 1H), 1.83-1.99 (m, 1H), 1.55-1.67 (m, 1H), 3.60-3.76 (m, 1H), 3.34-3.60 (m, 4H), 2.83-3.08 (m, 2H), 2.34-2.50 (m, 1H), 1.50-2.13 (m, 9H), 0.97 (d, 6.8Hz, 3H), 0.93 (d, 6.3Hz, 3H)

Rf R 0.08

R₂ 0.09

実施例 9 5 N-〔1-(2-ナフトイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-
-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 9 で得られた化合物 (1.42 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.80 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 7.82-7.95 (m, 4H), 7.45-7.58 (m, 3H), 6.36 (d, 8.8Hz, 1H), 4.63 (dd, 9.0Hz, 6.5Hz, 1H), 4.50-5.00 (m, 1H), 3.60-4.15 (m, 2H), 3.35-3.60 (m, 3H), 2.80-3.20 (m, 4H), 2.38-2.52 (m, 1H), 1.10-2.10 (m, 9H), 0.97 (d, 6.8Hz, 3H), 0.92 (d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.08

R₂ 0.10

実施例 9 6 N-〔(1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペラジン-4-カルボニル〕メチル〕カルバミン酸ピロリジンアミド

参考例 4 6 で得られた化合物 (2.57 g) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に Na₂CO₃ (1.59 g) の水溶液 (15 ml) を加えた。塩水で -10°C に冷却し、攪拌しながらクロロ炭酸フェニル (1.88 ml) を加え、さらに 1 時間攪拌させた。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチル層を分取した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をエーテルより結晶化した。得られた結晶 (1.0 g) のクロロホルム溶液に、氷冷攪拌下ピロリジン (0.426 ml) を加えた。一夜攪拌後、さらにピロリジン (0.426 ml) を加え、一夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和食塩水で洗浄した。次に、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテルヘキサンより結晶化させ、標記化合物 (0.737 g) を得た。

【0095】融点 (°C) : 137.4 ~ 138.6

NMR (δ, CDCl₃): 7.27-7.43 (m, 5H), 5.15-5.37 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.25-3.70 (m, 12H), 1.80-2.00 (m, 4H)

Rf R 0.06

R₂ 0.06

実施例 9 7 N-〔1-(4-メチルベンゼンスルホン)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-
-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 1 1 で得られた化合物 (1.42 g) と、参考例 3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.76 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 7.64 (d, 8.3Hz, 2H), 7.32 (d, 8.3Hz, 2H), 6.26 (d, 8.8Hz, 1H), 4.58 (dd, 8.9Hz, 6.3Hz, 1H), 3.60-3.82 (m, 3H), 3.32-3.53 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.25-2.45

(m, 2H), 1.70-2.15(m, 9H), 0.92(d, 6.7Hz, 3H), 0.86(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.18

R₂ 0.25

実施例98 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸ピロリジンアミド

参考例30で得られた化合物(2.2g)と、参考例32で得られた化合物(1.79g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.9g)

融点(℃): 108.7~109.5

NMR(δ, CDCl₃): 7.30-7.40(m, 5H), 5.14(s, 2H), 3.40-3.65(m, 12H), 2.60-2.75(m, 4H), 1.80-2.10(m, 4H)

Rf R: 0.05

R₂ 0.07

実施例99 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸チアゾリジンアミド

参考例30で得られた化合物(2.2g)と、参考例33で得られた化合物(1.98g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.7g)

融点(℃): 151.1~152.0

NMR(δ, CDCl₃): 7.30-7.41(m, 5H), 5.15(s, 2H), 4.57(s, 2H), 3.82(dd, J=12Hz, 4Hz, 2H), 3.45-3.70(m, 8H), 3.10(t, J=6Hz, 1H), 2.99(t, J=6Hz, 1H), 2.70(s, 4H) Rf R: 0.10

R₂ 0.13

実施例100 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸ピロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(0.5g)と、参考例32で得られた化合物(0.359g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.4g)

融点(℃): 58.3~61.0

NMR(δ, CDCl₃): 7.30-7.40(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.35-4.55(m, 1H), 3.85-3.95(m, 1H), 3.40-3.55(m, 4H), 2.50-2.90(m, 6H), 1.55-2.20(m, 8H)

Rf R: 0.10

R₂ 0.11

実施例101 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸チアゾリジンアミド

参考例31で得られた化合物(0.5g)と、参考例33で得られた化合物(0.397g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.3g)

融点(℃): 61.3~65.6

NMR(δ, CDCl₃): 7.30-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.57(s, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 3.75-3.95(m, 3H), 3.15(m, 1H), 3.09(t, J=6Hz, 1H), 2.98(t, J=6Hz, 1H), 2.55-2.90(m, 6H), 1.55-2.05(m, 1H)

Rf R: 0.18

R₂ 0.22

実施例102 E-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例30で得られた化合物(1.1g)と、参考例34で得られた化合物(0.845g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.74g)

収率

10 融点(℃): 149.7~151.1

NMR(δ, CDCl₃): 7.30-7.45(m, 6H), 7.24-(d, J=13.8Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 3.45-3.75(m, 12H), 1.85-2.05(m, 4H)

Rf R: 0.06

R₂ 0.10

実施例103 Z-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例35で得られた化合物(845mg)のクロロホルム(50ml)溶液に、氷冷撹拌下ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.23g)を少量ずつ加えた。30分間撹拌後参考例30で得られた化合物(1.1g)のクロロホルム(20ml)溶液を滴下し、室温で一晩撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物を得た(0.28g)。

[0096] 収率

融点(℃): 油状

30 NMR(δ, CDCl₃): 7.35(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.28(d, J=11Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.35-3.80(m, 12H), 1.80-2.05(m, 4H)

Rf R: 0.06

R₂ 0.05

実施例104 E-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(1.53g)と、参考例34で得られた化合物(0.845g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.28g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl₃): 7.43(d, J=15Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.40-4.50(m, 1H), 3.95-4.05(m, 1H), 3.60(t, J=6Hz, 2H), 3.55(t, J=6Hz, 2H), 3.15-3.30(m, 1H), 2.90-3.03(m, 1H), 2.63(t, J=14Hz, 4.5Hz, 1H), 1.50-2.10(m, 6H)

Rf R: 0.07

R₂ 0.10

50 実施例105 Z-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-

ルーベリジン-1-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(2.3g)と、参考例35で得られた化合物(1.35g)を用いて、実施例103に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.72g)

融点(℃):油状

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.40(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.25(d, J=11Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.40(dt, J=13Hz, 3Hz, 1H), 3.75(dt, J=13Hz, 4Hz, 1H), 3.35-3.60(m, 4H), 3.18(dd, J=14Hz, 11Hz, 3Hz, 1H), 2.95(dd, J=14Hz, 11Hz, 3H, 1H), 2.58(tt, J=10Hz, 4Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 3H)

Rf R₀ 0.08

R₀ 0.07

実施例106 (1-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジンアミド

参考例36で得られた化合物(0.85g)及び参考例30で得られた化合物(1.101g)の無水テトラヒドロフラン溶液に氷冷撹拌下カルボニルジイミダゾール(0.811g)の無水テトラヒドロフラン溶液を滴下し、一夜撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物をジクロロメタンに溶解し、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄した。次にジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1.13g)を得た。

(0.097) 収率

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 7.30-7.44(m, 5H), 5.31(d, 8.6Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.48(dd, 8.5Hz, 6.6Hz, 1H), 3.67-3.82(m, 1H), 3.33-3.62(m, 11H), 1.78-2.06(m, 5H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.93(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R₀ 0.11

R₀ 0.17

実施例107 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩(1.66g)を用いて、実施例62に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.05g)

融点(℃):油状

NMR(δ , CDCl₃): 9.46-9.63(m, 1H), 7.22-7.43(m, 3H), 6.32-6.41(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.85-5.03(m, 1H), 4.00-4.65(m, 3H), 3.35-3.95(m, 2H), 2.40-3.00(m, 4H), 1.35-2.35(m, 14H)

Rf R₀ 0.14

R₀ 0.19

実施例108 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-

ビベリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-2-ホルミルチアゾリジンアミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩(1.84g)を用いて、実施例62に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.38g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9.45-9.57(m, 1H), 7.24-7.45(m, 5H), 6.17-6.35(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.35-5.20(m, 4H), 4.05-4.34(m, 2H), 3.10-3.50(m, 2H), 2.70-3.00(m, 2H), 2.23-2.70(m, 3H), 1.33-2.20(m, 9H)

Rf R₀ 0.15

R₀ 0.43

実施例109 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例3で得られた化合物(2.21g)と、参考例39で得られた化合物(1.99g)を用いて、実施例55に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたブコリール誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9.52(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 6.27(d, 8.9Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.66(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.49-4.58(m, 1H), 4.04-4.35(m, 2H), 3.56-3.91(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.31(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.20(m, 10H)

Rf R₀ 0.11

R₀ 0.22

実施例110 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルチアゾリジンアミド

参考例3で得られた化合物(3.42g)と、参考例40で得られた化合物(3.85g)を用いて、実施例55に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリンエチルエステル誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.50g)

融点(℃):非晶質

NMR(δ , CDCl₃): 9.48(s, 1H), 7.28-7.43(m, 5H), 6.40-6.60(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.00-5.10(m, 6H), 3.10-3.44(m, 2H), 2.70-2.93(m, 2H), 2.31(dd, 11.4Hz, 3.7Hz, 1H), 1.50-2.20(m, 5H), 1.05(d, 6.7Hz, 3H), 0.96(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R₀ 0.10

R₀ 0.32

実施例111 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例42で得られた化合物(2.38g)と、L-プ

111

ロリノール (0.607 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.22 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl₃): 9.52 (s, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.54-4.72 (m, 2H), 4.07-4.35 (m, 2H), 3.48-3.95 (m, 4H), 2.72-2.95 (m, 2H), 2.49-2.65 (m, 1H), 1.40-2.32 (m, 12H)

Rf R: 0.07

R₂: 0.07

実施例 112 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ホルミルチアゾリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸-2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4 2 で得られた化合物 (2.31 g) と、L-チオプロリノール (0.802 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.82 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 9.45-9.60 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.33-5.45 (m, 4H), 4.05-4.33 (m, 2H), 3.53-3.83 (m, 2H), 2.70-3.53 (m, 4H), 2.45-2.65 (m, 1H), 1.50-2.45 (m, 8H)

Rf R: 0.06

R₂: 0.11

実施例 113 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ホルミルチアゾリジン-4-カルボニル)-1-チオプロリン-2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4 3 で得られた化合物 (3.33 g) と、L-プロリノール (0.809 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.57 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 9.52 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 5.05 (t, 7.3Hz, 1H), 4.55-4.77 (m, 3H), 4.07-4.34 (m, 2H), 3.50-3.98 (m, 2H), 3.12-3.45 (m, 2H), 2.75-3.00 (m, 2H), 2.54-2.70 (m, 1H), 1.50-2.28 (m, 8H)

Rf R: 0.08

R₂: 0.16

実施例 114 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ホルミルチアゾリジン-4-カルボニル)-1-チオプロリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 4 3 で得られた化合物 (4.40 g) と、L-チオプロリノール (1.46 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.50 g)

融点 (°C) : 非晶質

112

NMR (δ, CDCl₃): 9.45-9.58 (m, 1H), 7.25-7.43 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.10-5.50 (m, 6H), 2.50-3.60 (m, 7H), 1.45-2.10 (m, 4H)

Rf R: 0.10

R₂: 0.29

実施例 115 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ホルミルピロリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸-2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4 4 で得られた化合物 (2.45 g) と、L-プロリノール (0.607 g) を用いて、実施例 5 5 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.137 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 9.48 (s, 1H), 7.25-7.46 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.40-4.51 (m, 1H), 4.09-4.39 (m, 2H), 3.42-3.67 (m, 2H), 2.70-3.00 (m, 2H), 2.36 (dd, 11.5Hz, 3.7Hz, 1H), 1.20-2.20 (m, 18H)

Rf R: 0.10

R₂: 0.18

実施例 116 N-(1-(2-ナフトイル)-2-ホルミルピロリジン-4-カルボニル)-1-バリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 2 9 で得られた化合物 (4.76 g) と、参考例 4 0 で得られた化合物 (4.37 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリンエチルエステル誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.26 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 9.51 (s, 1H), 7.80-8.00 (m, 4H), 7.44-7.67 (m, 3H), 6.11-6.29 (m, 1H), 4.30-5.08 (m, 5H), 3.60-4.20 (m, 1H), 2.80-3.50 (m, 4H), 2.30-2.53 (m, 1H), 1.40-2.70 (m, 5H), 1.07 (d, 6.8Hz, 3H), 0.98 (d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R₂: 0.15

実施例 117 (1-ベンジルオキシカルボニル-2-ホルミルピロリジン-4-カルボニル)-1-バリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

実施例 11 で得られた化合物 (1.45 g) を参考例 7 に準ずる方法で加水分解し、得られたカルボン酸と L-プロリノール (0.361 g) を用いて、実施例 6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.80 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl₃): 9.52 (d, 1.6Hz, 1H), 7.27-7.45 (m, 5H), 5.15 (s, 3H), 4.48-4.57 (m, 1H), 3.30-3.70 (m, 9H), 1.85-2.20 (m, 5H), 1.05 (d, 6.7Hz, 3H), 0.96 (d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.09

R₂: 0.18

実施例118 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-
ピペリジン-4-カルボニル)-プロピオン酸-2-ホル
ミルピロリジン-アミド

参考例50で得られた化合物(3g)とL-プロリノール
(0.946g)を用いて、実施例62に準ずる方法
で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導
体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得
た。(1.1g)

融点(°C): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 9.49(d, 1=3Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H),
5.14(s, 2H), 4.40-4.45(m, 1H), 3.45-3.70(m, 10H), 3.5
0-3.90(m, 4H), 1.90-2.15(m, 4H)

Rf R 0.09

R₂ 0.08

実施例119 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-
ピペリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸-2-ホル
ミルピロリジン-アミド

参考例51で得られた化合物(1.7g)と、L-プロ
リノール(0.606g)を用いて、実施例62に準ず
る方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール
誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合
物を得た。(0.5g)

融点(°C): 油状

NMR(δ , CDCl₃): 9.49(s, 1H), 7.30-7.42(m, 5H), 5.13(s,
2H), 4.30-4.45(m, 2H), 3.88(m, 1H), 3.57-3.75(m, 2H),
3.12(t, 1=12H, 1H), 2.55-2.90(m, 6H), 1.90-2.10(m, 6

H), 1.57-1.71(m, 2H)

Rf R₁ 0.12

R₂ 0.12

実施例120 抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測
定

抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測定は芳本及び鶴
(芳本忠および鶴大典, 蛋白質核酸酵素, 29, 127
~133(1984))の方法を一部改良して測定した。
即ち、250mU/mlプロリルエンドペプチダーゼ溶
液50 μ l、被験薬溶液(10%DMSO)25 μ l、
精製水25 μ l及び200mMリン酸緩衝液(pH7.
0)350 μ lを含む混合液を37°Cで3分間加温し
た。反応は2.5mM Z-Gly-Pro-pNA溶
液(40%Dioxan)50 μ lを加えて開始し、3
7°Cで正確に10分間反応した後、10%トリトンX-
100を含む酢酸緩衝液(pH4.0)500 μ lを加
えて反応を停止し、410nmでの吸光度(a)を測定
した。

{0098} 同時に被験薬溶液の代わりに10%DMS
O溶液のみを用いた盲検の吸光度(b)を測定し、プロ
リルエンドペプチダーゼ阻害率を次式により計算し、5
0%阻害に必要な量(IC₅₀)を求めた。

{0099} $\{(b-a)/b\} \times 100$

{0100}

{表1}

実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)
3	6.0	67	0.12	89	0.55
8	13.0	68	0.10	94	0.075
13	8.3	69	0.23	95	0.0069
20	5.3	70	0.14	107	0.0039
22	4.6	71	0.33	108	0.0020
26	8.5	72	0.50	109	0.00054
29	4.6	75	0.59	110	0.00007
40	3.5	76	0.28	111	0.0011
41	6.1	77	0.24	112	0.0039
53	6.5	79	1.10	113	0.0012
61	0.67	80	2.76	114	0.0015
64	0.59	85	0.24	115	0.0005
65	0.066	86	0.11	117	0.0017
66	0.062	88	1.013	118	0.0057
		112	0.0014	119	0.0026

フロントページの続き

(51) Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 C 69/74

Z 9279-4H

69/757

Z 9279-4H

271/38

6917-4H

317/24

8217-4H

317/14

8217-4H

C 0 7 D 205/04

7019-4C

207/16

7019-4C

207/18

7019-4C

211/60

9165-4C

211/62

9165-4C

211/96

9165-4C

223/06

6701-4C

225/02

6701-4C

243/04

7180-4C

401/06

8829-4C

413/06

8829-4C

417/06

9051-4C

A 6 1 K 31/16

8413-4C

31/165

8413-4C

31/185

8413-4C

31/19

8413-4C

31/195

A E D

8413-4C

31/215

8413-4C

31/22

8413-4C

31/235

8413-4C

31/255

8413-4C

31/295

7475-4C

31/10

7475-4C

(72) 発明者 関根 安男

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内

(72) 発明者 柴田 昌裕

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内

(72) 発明者 稲葉 二郎

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内

(72) 発明者 高崎 和彦

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ
ビオ株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.